

ヒト一次視覚野及び運動野における脳賦活応答測定

著者	柏倉 健一
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/54980

博士論文

ヒト一次視覚野及び運動野における整列活動測定
—機能性MRIを中心にして—

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻
(脳神経科学講座・量子治療学分野)

柏倉 健一

目次

はじめに

本論

第1章 ヒト一次視覚野における刺激頻度と BOLD 信号応答との関係

第2章 ヒト一次視覚野における短時間及び連続刺激時の BOLD 信号応答

第3章 ヒト一次運動野における血流信号応答と BOLD 信号応答との関係

第4章 ヒト一次視覚野における視覚誘発電位と BOLD 信号応答との関係

第5章 ヒト一次視覚野における過酸素血下での BOLD 信号応答

結論

謝辞

引用文献

図の説明文

表

図

はじめに

1990 年、Ogawa らにより脳機能の測定を目的とした機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging、fMRI) が報告された[1]。本撮影法は T2*強調画像を高速かつ大量に撮像する必要があるため、機器に対する負荷が高く、当初一般には普及していなかった。しかし、その後のハード、ソフト面での改良とともに臨床マシンでの測定が可能となり、現在脳神経科学の研究に広く応用されるようになっている。脳賦活検査 (functional activation study) 自体は 1980 年代後半よりポジトロン断層法 (positron emission tomography、PET) を用いて行われていたが、PET 検査は MRI 検査と比較し、①被験者の被曝、②時間、空間分解能、③検査の簡便性の点で不利である。このため、現在では fMRI で施行が困難な一部の測定を除き fMRI 検査を用いることが主流となりつつある。

脳賦活検査は被験者に刺激や課題を与えることにより、特定の脳機能を引き起こし (賦活)、これに関連する脳活動を選択的にとらえる方法である。この検査の主要な目的として脳機能局在説にもとづいた“脳機能マッピング”が挙げられる。この場合、特定の刺激や課題を与えたときに特異的に脳血流量 (cerebral blood flow、CBF) が増加する空間領域を決定することが主たる目的となる。これまでに、視覚野、運動野、聴覚野、感覚野といった一次領野をはじめ、記憶、言語、注意、認識、感情といった高次脳機能に関係する領野の特定が試みられている。この他にも、刺激に対する特定領域の時間応答特性に主眼をおいた検討も行われている。刺激によって生じた賦活領域の応答は実は時間とともに変化している可能性があり、PET では測定困難であったこれらのダイナミクスを fMRI を用いて解明することはきわめて重要と考えられる。

PET 及び fMRI を用いた脳賦活検査は、脳の特定領域における血流量の増加、あるいはこれに伴う血中還元ヘモグロビン濃度の相対的低下 (blood oxygenation level-dependent、BOLD) [2]を測定することにより、その領域と空間的に対応する神経活動領域を間接的に推定するという手法を用いている。神経興奮に伴う脳血流量の増加という現象は実は 1 世

紀以上も前に Roy と Sherrington により報告されたが[3]、その妥当性は経験的に確認されたにすぎず、未だに機序の解明は進んでいない。そこで本論では、この手がかりを得るために、脳神経活動とこれに対応して変化する脳血行動態 (brain hemodynamics) との関係について考察することを主たる目的とした。すなわち、第1章と第2章では、刺激頻度、刺激時間を変化させた時のヒト一次視覚野における hemodynamic 応答を BOLD 信号を用いて評価し、第3章では、ヒト一次運動野における血流信号応答と BOLD 信号応答とを比較した。また、第4章では、ヒト一次視覚野における視覚誘発電位及び BOLD 信号応答の関係について検討を行った。最後に、第5章では、酸素が介在物質として上記カップリング関係に関与している可能性を検討するため、過酸素血 (hyperoxia) 及び通常酸素血 (normoxia) 下での BOLD 信号応答を比較した。

第1章 ヒト一次視覚野における刺激頻度と BOLD 信号応答との関係

目的

1984 年に報告された Fox らの論文[4]により、視覚刺激に対するヒト一次視覚野の応答特性は刺激頻度依存性を持つことが示された。その後報告された fMRI 研究[5~7]でも一次視覚野の応答特性は刺激頻度依存性を持ち、かつ最大血流応答が 8 Hz にあることが確認された。ただし、彼らは視覚刺激として発光ダイオード (LED) を用いたフリッカー刺激を用いており、近年 fMRI 研究で最も普及している白黒反転チェッカーボード刺激に対するヒト一次視覚野の応答特性はこれまで報告されていない。そこで本章では白黒チェッカーボード・パターンの刺激頻度を変化させたときの BOLD 信号応答特性を測定し、さらに、フリッカー刺激とチェッカーボード刺激を用いてその応答特性の違いを比較することを目的とした。

方法

1) 対象及び実験パラダイム

パラダイム I

21~37 歳までの健常成人 11 名を対象とした。本パラダイムでは白黒反転チェッカーボード・パターン(視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^\circ \times 2.5^\circ$)のみを用いた。刺激頻度(周波数)は 4、6、8、10、12、14 Hz の 5 通りを用い、被験者ごとにランダムに収集した。各シリーズの撮影に当たり 8 フレームのコントロール(黒地の中心に固視点を設定)の後、チェッカーボード刺激とコントロールをそれぞれ 10 フレーム(30 秒)ごとに繰り返し、合計 120 フレーム(6 周期)撮影した。最初の 8 フレームはスピン飽和

の影響を受けているためデータ解析より除外した。

パラダイム II

23~41 歳までの健常成人 13 名を対象とした。各シリーズ撮影に当たり 10 フレーム (30 秒) のコントロールの後、チェッカーボード刺激とコントロールをそれぞれ 10 フレームごとに繰り返し、合計 110 フレーム撮影した。最初の 10 フレームはスピン飽和の影響を除去するために除外した。刺激パターンとしてマトリクス・サイズが異なる 2 種類の白黒反転チェッカーボード・パターン (視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、マトリクス・サイズ = $2.5^\circ \times 2.5^\circ$ 、及び $0.62^\circ \times 0.62^\circ$) 及びフリッカー・パターン (視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、全面赤色刺激を 5 ms 付与) の 3 種類を用いた。被験者の疲労、動き等を考慮し、総施行回数を 10 回以内とするため、刺激頻度を 3 周波数 (4、8、12 Hz) に制限した。

各被験者に関しては検査の目的及び内容を十分に説明し、同意書を得た。本検査については秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を得た上で行った。

視覚刺激パターンはマッキントッシュ・コンピュータ (Macintosh 8500/180, Apple Inc., San Diego, USA) にインストールした MacStim2.2.7 (WhiteAnt Occasional Publishing, Melbourne, Australia) を用いて作成した。

可動ベッド上の被験者足部に半透明スクリーン (Resonance Technology, Inc., Van Nuys, USA) を設置し、検査室外部より磁気シールド窓を通して刺激パターンを投影した。投影にはカラー液晶プロジェクター (EPSON ELP-5000, Tokyo, Japan) を用いた。また、刺激及びコントロール・パターンの中心には固視点を設けた。被験者は騒音防止のためにヘッドホンを装着し、撮影中の頭部の動きを押さえるために頭部固定パッド及びテープを使用した。

2) 収集条件

頭部用標準コイルを装着した臨床用 1.5T MRI 装置 (Siemens Magnetom Vision, Erlangen, Germany) を用い、シングル・ショット・エコープラナー (echo planar imaging, EPI) 撮影法で撮像を行った。収集条件は以下の通りである。TR = 3 sec、TE = 66 msec、フリップ角 = 90°、マトリクス・サイズ = 128 × 128、撮影領域 (FOV) = 230 mm × 230 mm、鳥距溝に平行に 5 mm 厚で 5 スライスの撮影を行った。また、スライス間隙を 1 mm とした。

3) データ解析

データ解析にはミネソタ大学の STIMULATE 解析ソフトウェア[8]を用いた。統計解析を行う前にプログラム上で頭部の動きの検出を行い、0.15 ピクセル以上の動きが確認されたデータは破棄した。統計解析には、相互相関関数法 (cross-correlation) [9]を用いた。参照関数は hemodynamic 遅延を 6 秒と見なした “box-car” 関数を用いた。相関係数 0.3 を用いてピクセルごとの検定を行い、これ以上の相関関係を示したピクセルを賦活領域と見なした。すなわち、賦活領域とはコントロール時の BOLD 信号強度と比較し、刺激時の BOLD 信号強度が有意に上昇した領域として定義される。賦活領域は、オリジナルの T2* 強調画像に重ね合わせ、賦活画像を作成した。この賦活画像の一次視覚野に対し関心領域を設定した。同一被験者には同一関心領域を用いた。関心領域中の全賦活領域を用いて平均時間信号強度曲線 (タイムコース) を求め、各刺激頻度に対応する信号変化率を計算した。この後、被験者間で加算平均を行うことにより平均信号変化率を得た。関心領域中の賦活ピクセル数も同時に記録した。解析には Sun Ultra1 ワークステーション (Sun Microsystems, Mountain View, USA) を用いた。

なお、本論中のすべての実験において 15 秒以上のエポックにより構成されるブロック・パラダイムの解析には相互相関関数法による解析を用い、10 秒以下の事象関連収集によって得られたデータの解析には、フーリエ級数法を用いた。また、この理由に関しては、第 2 章の考察に述べている。

さらに、一次視覚野に対する関心領域の設定に関しては、主として位置決めに用いる解

剖学的 MRI 画像と得られた賦活領域から推定を行った。従って、一部の関心領域は第二次視覚野も含んでいる可能性がある。

結果

図 1-1 及び図 1-2 にパラダイム I の結果を示す。図 1-1 では 4 Hz から 14 Hz までの各刺激頻度に対応する平均信号変化率を示した。平均信号変化率の相対変化は 4 %以下となり、明らかなピークは観察されなかった。また、図 1-2 に関心領域中の賦活ピクセル数を示した。賦活ピクセル数に関してはわずかな刺激頻度依存性を示した。すなわち、6 Hz から 10 Hz にかけて賦活ピクセル数は増加し、10~12 Hz で弱いピークを示した。

図 1-3 及び図 1-4 にパラダイム II の結果を示す。図 1-3 に 4、8、12 Hz に対応する刺激パターン別の平均信号変化率を示した。この図より、①提示された刺激パターンの空間周波数が高くなるほど信号変化率が上昇すること、②フリッカー刺激で刺激頻度依存性が見られるにもかかわらず、チェッカーボード刺激では確認されないことがわかる。図 1-4 に関心領域中の賦活ピクセル数を示した。この図より、①提示された刺激パターンの空間周波数が高くなるほど賦活ピクセル数が増加すること、②4 Hz から 8 Hz にかけて賦活ピクセル数は上昇し、かつ 8 Hz から 12 Hz でもわずかに増加することがわかる。

考察

本章の目的は、①白黒反転チェッカーボード・パターンの刺激頻度を变化させた場合の一次視覚野における BOLD 信号応答の刺激頻度依存性を測定する。②刺激パターン（空間周波数）を变化させた場合の BOLD 信号の刺激頻度依存性を検討することであった。本論が過去の PET、fMRI 報告と異なる点はチェッカーボード及びフリッカー・パターンの両方を用い、その応答特性を比較したことにある。

白黒反転チェッカーボード刺激を用いた場合、4 Hz から 14 Hz の間では刺激頻度依存

性は観察されなかった。これまでの fMRI 報告によれば、例えば、2 Hz から 8 Hz までの間に平均信号変化率は約 80 % 増加し [5]、4 Hz から 8 Hz までの間に約 25 % [6] 及び約 30 % [7] の増加を示した。また、これらの研究は一致して 8 Hz にピークを認めている。PET で脳血流量を指標とした研究でも同様な結果（約 40 % 増）が報告されている [4]。これに対し我々の結果は 4 Hz から 8 Hz の間に約 4 % の増加を示したのみで、大きく異なった。

一方、フリッカー刺激の場合、平均信号変化率の増加は 4 Hz から 8 Hz までの間で約 9 % となり、過去の報告と比べやや小さい値であったが、8 Hz において明確なピークを認めた。同時に測定したチェッカーボード刺激では刺激頻度依存性はほとんど見られなかったことから、この応答特性の違いは刺激パターンの違いに起因するものと考えられた。両パターンの違いは刺激色及び空間周波数であるが、一次視覚野において刺激色の違いは応答特性の違いをもたらすとは考えにくく（第 2 章参照）、従って、空間周波数の違いが応答特性の違いを生じた可能性が高い。

視覚誘発電位（visual-evoked potential、VEP）を用いた研究 [10] では、VEP の振幅は刺激パターンの空間周波数に依存することが示されている。すなわち、①フリッカー刺激では 10 Hz に明確なピークを認めるが、チェッカーボード刺激では明確なピークは観察されなかった。さらに、②ピークを示す刺激頻度はチェッカーボード・パターンの空間周波数により変化したと報告されている。VEP の振幅の違いが、BOLD 信号の信号変化率と相関すると仮定すれば（第 4 章参照）、①の結果は、今回の我々の結果と一致する。ただし、②に関しては、今回のパラダイム II におけるサンプリング周波数が 3 点しかなかったため直接確認することはできなかった。

刺激パターンによって刺激頻度応答特性が変化する原因としては、網膜から視覚野に至る平行する 2 系統の視覚伝達経路が関与している可能性がある。視覚伝達経路は網膜から視束交差、外側膝状体を通り、視放線を経て視覚皮質に至るが、この経路は性格の異なる 2 経路から構成される [11]。網膜の M 細胞（M ganglion cell）に端を発する M 経路、P 細胞（P ganglion cell）に端を発する P 経路である。それぞれの細胞は同一刺激パターンに対し感受性が異なることが確認されている。例えば、M 細胞はカラー・コントラストに関

して感受性は無く、P細胞は持つ。空間周波数に関して、M細胞の感受性は低い、P細胞では高い。刺激頻度に関しては、M細胞の感受性は高い、P細胞では低い。従って、本章の実験では、刺激頻度を増加させることによりM細胞をより選択的に刺激し、また、空間周波数を高く（チェッカーボード・パターンの各マトリクス・サイズを小さく）することにより、P細胞をより選択的に刺激したと考えられる。すなわち、本章で観察した結果は、これら2種類の細胞の感受性とその選択性の違いによって説明できると考える。

以上より、過去に報告されている刺激頻度依存性に関する結果は、フリッカー刺激という特定刺激パターンに対する応答特性を示したものであり、これを一次視覚野における一般特性と考えることはできないものと思われた。

第2章 ヒト一次視覚野における短時間及び連続刺激時の BOLD 信号応答

目的

従来、fMRI はブロック・パラダイムと呼ばれる刺激提示手法を用いてきた。この手法は、15~30 秒程度の時間区切り（エポック）を設定し、刺激エポックとコントロール・エポックを交互に繰り返すことにより、一連のパラダイムを構成するという方法である。繰り返し回数は目的とするタスクによって異なるが、3~6 周期（6~12 エポック）程度行うことが多い。従って、ブロック・パラダイムで得られた賦活領域は、刺激開始より 15~30 秒後までの刺激及びコントロール画像間の平均信号強度の違いを表していることになる。ところが、きわめて短時間の刺激（1~6 秒程度）による BOLD 信号応答、あるいは、刺激時間を延長した場合の BOLD 信号応答に関しては、未だ不明の点が多い。そこで、本章では 1~6 秒間の短時間刺激を行った場合、及び、270 秒間の連続刺激を行った場合の BOLD 信号の時間応答特性について検討を行い、さらに生理学的な解釈を加えることを目的とした。

短時間刺激に関連する刺激パラダイムを事象関連 fMRI（event-related fMRI、ER-fMRI）[12]と呼ぶことが多い。元来、単一事象に伴う一過性の信号変化をとらえ、その事象に特異的な脳活動を明らかにするという手法は、電気生理学的計測で用いられていた。1990 年代後半に入り、短時間刺激に対する brain hemodynamics は時間的に独立であり、かつ相互区別が可能であるという仮定にもとづき、fMRI に応用された。ER-fMRI に関してはこれまでにいくつかの報告が行われているが、応答特性の線形性に関する議論が多く、刺激時間を変化させた場合の BOLD 信号応答特性に関しての十分な報告はない。一方、その線形性に関しても、異なった報告が対立している状況である[13~17]。

また、連続刺激に関しては、BOLD 信号応答の時間的変化の有無が、脳血流量の変化、及び脳酸素代謝量（cerebral metabolic rate for oxygen、CMRO₂）の変化と関連づけられ、議論されている。すなわち、連続刺激時に脳血流量が不変で、かつ BOLD 信号が低下したとする報告及び両信号とも不変であったとする報告があり、連続刺激時に脳酸素代謝量が

変化したか否かに関し、議論が分かれている。これらの報告に関しても検討を行った。

本章では、①短時間視覚刺激（1~6 秒）を与えた場合のヒト一次視覚野における BOLD 信号応答特性を種々のパラメータ（ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間、賦活ピクセル数）を用いて評価すること、②信号応答特性が時間不変線形システムに一致するかどうかを明らかにすること、③連続視覚刺激時（270 秒）に BOLD 信号強度が変化するかどうかを検討すること、④連続視覚刺激時に刺激色及び刺激順序の違いが時間応答特性に影響を与えるかを検討することを目的とした。

方法

パラダイム I（短時間刺激）

1) 対象

21~39 歳までの健常成人男子 8 名を対象とした。各被験者には検査の目的及び内容を十分に説明した上で同意書を得た。本検査については秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を得た。

2) 刺激パラダイム

視覚刺激パターンの作成及び MRI 撮影タイミングのコントロールは Visual Basic 5.0 (Microsoft Corp., Redmond, USA) で作成した自家製プログラムを用いた。プログラムは PC コンピュータ (Gateway Inc., GP6-400C, San Diego, USA) 上で稼働させた。被験者足部に設置した半透明スクリーンにカラー液晶プロジェクターを用いて白黒反転チェッカーボード・パターン(視野角= $13.7^{\circ} \times 18.9^{\circ}$ 、各マトリクス・サイズ= $2.5^{\circ} \times 2.5^{\circ}$)、及び、コントロール・パターンを投影した（第 1 章参照）。パターン中心には固視点を設けた。PC コンピュータと MRI スキャナーは光ケーブルで接続し、刺激開始と fMRI データ収集を同期させた。4 名の被験者には 1、2、3、4、6 秒の順で刺激を与え、残りの被験者

には 6、4、3、2、1 秒の順で刺激を行った。10 フレームのコントロール撮影の後、刺激とコントロールをそれぞれ 10 フレームごとに繰り返し、合計 110 フレームを撮影した。スピン飽和の影響を避けるため最初の 10 フレームは除外した。刺激間隔はすべて 20 秒とした。

3) 収集条件

頭部用標準コイルを装着した臨床用 1.5TMRI 装置で撮像を行った。撮影条件は次の通りである。シングル・ショット・EPI 撮影法、 $TR = 2 \text{ sec}$ 、 $TE = 60 \text{ msec}$ 、フリップ角 = 90° 、マトリクス・サイズ = 64×64 、 $FOV = 230 \text{ mm} \times 230 \text{ mm}$ 、5 mm 厚、スライス間隙 1 mm。AC-PC ラインに平行に 16 スライス撮影し、全脳をカバーした。また、撮影中の頭部の動きを押さえるために頭部固定パッドとテープを使用した。スキャン時の騒音を低減させるためにヘッドホーンを使用した。

4) データ解析

データ解析には SPM99b (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。前処理として頭部の動き補正、空間的標準化、スムージングを行った。スムージングは $8 \times 8 \times 12 \text{ mm}$ の Gaussian 関数を用いた。賦活領域とタイムコースを得るため general linear model [18] 及びフーリエ級数 (5 harmonics) を用いた。非常に遅い周期成分を除外するため、ハイパス・フィルタ (カット・オフ周波数 = 0.025 Hz) を用いた。8 人分のデータはシリーズごとに解析を行うと同時にグループ解析も行った。検定は、ランダム・フィールド理論[19]を用いた多重比較検定を用いた。各シリーズのデータ解析に関しては $p < 0.05$ を有意水準と定めた。タイムコースは一次視覚野中で最大 Z 値を示したピクセルの時間信号応答曲線で代表させた。1 シリーズのタイムコースは 10 周期分の時間信号応答曲線より構成されるが、各周期の時間応答曲線を加算平均して 1 周期分のタイムコースとした後 (タイム・ロック平均)、被験者間で加算平均した。この結果、1、2、3、4、6 秒の平均タイムコースを得た。賦活画像はグループ解析 ($p < 0.0001$) によっ

て求め、領域中の賦活ピクセル数も記録した。解析には Sun Ultra1 ワークステーション (Sun Microsystems、Mountain View、USA) を使用した。

平均タイムコースは次のパラメータを用いて評価した。①ピーク値 (1 フレーム目の信号強度を 1 とし、ピーク点の信号強度を標準化した値)、②カーブ面積 (ベースラインより正の応答量の積分値)、③カーブ幅 (ベースライン上のカーブの幅)、④ピーク時間 (刺激開始よりピーク値に達するまでの時間)、⑤賦活ピクセル数。

さらに、線形性の評価は予測信号応答曲線と実測信号応答曲線とを比較することにより行った。すなわち、より短い刺激を用いて測定された実測信号応答曲線を時間軸に沿って複写・加算することにより予測信号応答曲線の作成を行い、これに対応する実測応答曲線と比較した。

パラダイム II (連続刺激)

1) 対象

21 歳から 38 歳までの健常成人 10 名を被験者として用いた。なお、パラダイム I と II の被験者は 1 人を除いて重複していない。秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の規定に従い、検査内容に関して十分な説明を行った上で、同意書を得た。

2) 実験パラダイム

5 フレーム (15 秒) 刺激、5 フレーム・コントロール、90 フレーム (270 秒) 刺激、5 フレーム・コントロール、5 フレーム刺激、5 フレーム・コントロールで構成された刺激パラダイムを用いた。刺激はデータ収集開始 30 秒後に開始した。被検者にはヘッドコイル上に固定された鏡を通し、MRI の天板足方に設置したスクリーンに投影したチェッカーボード・パターン中心の固視点を注視するよう指示した。また、コントロール時も同位置に設定した固視点を注視するように求めた (第 1 章参照)。さらに、約 6 分間のシリーズ終了ごとに検査室に入り、被検者の状態及び事前の指示が守られているかどうかの確認を

行った。被検者は騒音防止のためにヘッドフォンを装着し、頭部の動きを防止するためヘッドコイル両側に装着されている固定具を用いてヘッドフォン上から固定を行った。さらに、前額部及び上顎部をテープで固定した。賦活検査を終了後、T2強調像の撮像を行い、画像上疾患のないことを確認した。

刺激として 8 Hz の矩形反転チェッカーボード(視野角 = $13.7^{\circ} \times 18.9^{\circ}$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^{\circ} \times 2.5^{\circ}$)を用いた。また、刺激色及び刺激順序の違いにより、時間応答特性が異なるかどうかを確認するため、同一被検者内で白黒と白赤の 2 種類の色刺激を交互に 3 回ずつ、合計 6 回繰り返した。すなわち、5 名に対しては、①白黒、②白赤、③白黒、④白赤、⑤白黒、⑥白赤の順に刺激を行い、他 5 名は、①白赤、②白黒、③白赤、④白黒、⑤白赤、⑥白黒の順に行った。ただし、各グループ中 1 名は 4 回目までの収集で終了し、また、後のグループ中の 1 名は、各色初回のみで終了した。

3) 収集条件

Magnetom Vision 1.5T を使用した。収集条件は TR=3 s、TE=66 ms、スライス厚=3 mm、スライスギャップ=0.33 mm、FOV=230 mm のシングル・ショット EPI である。視覚刺激は、MacStim 2.5.5 をパーソナル・コンピュータ上で動作させ、RGB 信号でカラー液晶プロジェクターに送り、被検者の足方、天板可動部足端に設置した透過型スクリーンに投影した(第 1 章参照)。撮像断面は、鳥距溝を含んだ断面を中心に上下 2 スライスずつ、計 5 スライスとした。

4) データ解析

収集した画像データはワークステーションに転送後、STIMULATE [8]で解析を行った。解析に先立ち、ムービー・モードで頭部の動きを確認し、0.15 ピクセル以上の動きのあるデータは除外した。全 125 フレーム中刺激開始前の 7 フレームを除外した残り 118 フレームを解析に用いた。hemodynamic 遅延を 6 秒に設定した t 検定 ($p < 0.001$) を行い、賦活領域を得た。さらに、一次視覚野に関心領域を設定し、この中に含まれる全賦活領域の平

均タイムコースを得た。なお、動き及び生理学的変動に関する補正は行っていない。

得られたタイムコース・データは、以下の3要因に着目し、分類、検定した。①色情報のみ（白黒刺激と白赤刺激）、②色情報と順序情報（1回目の白黒と白赤、2回目の白黒と白赤、3回目の白黒と白赤）、③順序情報のみ（1、2、3、4、5、6回目）。118フレーム中最初の3フレームの平均信号強度をコントロールとし、全データを信号変化率に変換した。刺激を加えた90フレーム中、刺激開始直後と刺激終了直前の各2フレームを除いた合計86フレームのデータを使用した。

①色情報、②色及び順序情報、③順序情報の各々において、経時的変化に違いがあるかどうかを Two-way repeated-measures ANOVA を用いて検定した。さらに、色情報と順序情報について信号低下の有無を直線回帰を用いて検討した。

結果

パラダイム I（短時間刺激）

図 2-1 に各刺激時間に対応した BOLD 信号応答を示す。これらのタイムコースよりピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は刺激時間が延長するに従い増加することがわかった。ただし、各タイムコースの立ち上がり部分はすべての刺激時間においてほぼ同一であった。

図 2-2-A に刺激時間とピーク値、カーブ面積との関係を示した。ピーク値とカーブ面積は刺激時間が延長するに従い直線的に増加していることがわかった。いずれも良好な回帰を示したが、原点上は通過しなかった ($y = 0.3x + 1.8$ 、 $r^2 = 0.95$ (ピーク値)、 $y = 3.1x + 5.5$ 、 $r^2 = 0.99$ (カーブ面積))。図 2-2-B に刺激時間とカーブ幅、ピーク時間との関係を示した。両者とも刺激時間が延長するに従い直線的に増加した。回帰直線は A と同様に原点を通らず、オフセットを有した ($y = 1.2x + 6.5$ 、 $r^2 = 0.99$ (カーブ幅)、 $y = 0.6x + 3.8$ 、 $r^2 = 0$ (ピーク時間))。図 2-2-C に刺激時間と賦活ピクセル数との関係を示す。賦活ピクセル数は刺激時間が延長するに従い増加しているが、その関係は直線的ではなかった。

図 2-3 は図 2-2-C に対応した賦活画像を示している。

図 2-4 は実測信号応答曲線と予測信号応答曲線とを比較したものである。左のコラムは 1 秒刺激で得られた BOLD 信号応答から 2、3、4、6 秒の応答曲線を予測し、これを 2、3、4、6 秒の実測応答曲線と比較した結果を示す。真ん中のコラムは実測された 2 秒の応答曲線から 4、6 秒の予測応答曲線を作成し、これを実測応答曲線と比較した結果である。右のコラムは 3 秒の実測応答曲線から 6 秒の予測応答曲線を作成し、実測応答曲線と比較したものである。すべての場合でカーブ幅はほぼ一致したが、ピーク値、カーブ面積は予測応答曲線が実測応答曲線を過大評価していた。

図 2-5-A は図 2-4 の結果をもとに、ピーク値に関し予測応答値と実測応答値の比を求めたものである。実測応答値が 1 に近くなるほど線形性が保たれていることになる。同様に、図 2-5-B はカーブ面積に関して、予測、実測応答値の比を求めたものである。この結果、①刺激時間が延長するに従い両者の違いは拡大したが、②より長い時間の実測曲線を予測応答曲線の作成に用いるほど、両者の乖離は小さくなった。また、図 2-5-C はカーブ幅に関して両曲線を比較した結果である。カーブ幅に関しては両者の乖離はきわめて小さかった。

パラダイム II (連続刺激)

図 2-6 は色情報に関して、白黒及び白赤刺激の 118 フレームの信号強度と標準偏差を比較した。また、図 2-7 は順序情報に関して、118 フレームの信号強度と標準偏差を示す。

色情報に関し、連続刺激中の平均信号強度と標準偏差は、 1.1 ± 0.04 (白黒刺激)、 1.1 ± 0.03 (白赤刺激) であった。また、信号強度の経時変化に関して ANOVA 解析を行った結果、白黒及び白赤刺激における信号応答に有意差はなかった ($p=0.17$)。さらに、白黒刺激ではフレーム番号 (x) と信号強度 (y) との間には、 $y = 1.1 + 4.1E-4 * x$ ($r^2=0.44$) の関係が、また、白赤刺激では $y = 1.1 + 1.9E-4 * x$ ($r^2=0.39$) の関係があり、刺激中の信号強度の低下傾向は観察されなかった。

色及び順序情報に関して、1 回目の白黒と白赤 ($p=0.42$)、2 回目の白黒と白赤 ($p=0.58$)、

3 回目の白黒と白赤 ($p=0.29$) といずれにおいても、信号強度の経時変化に関して有意差は認められなかった。従って、順序情報のみの比較が可能と考えられた。

順序情報に関しても、1~6 回目間での信号強度の経時変化に違いはなかった ($p=0.77$)。一方、平均信号強度と標準偏差、及び直線回帰の結果は、1 回目が 1.1 ± 0.03 、 $y = 1.1 + 1.9E-4 * x$ ($r^2=0.26$)、2 回目が 1.1 ± 0.08 、 $y = 1.1 + 3.4E-4 * x$ ($r^2=0.23$)、3 回目が 1.1 ± 0.09 、 $y = 1.1 + 6.49E-5 * x$ ($r^2=0.17$)、4 回目が 1.1 ± 0.07 、 $y = 1.1 + 2.9E-4 * x$ ($r^2=0.24$)、5 回目が 1.1 ± 0.07 、 $y = 1.1 + 3.3E-4 * x$ ($r^2=0.18$)、6 回目が 1.1 ± 0.06 、 $y = 1.1 + 0.001 * x$ ($r^2=0.59$) (すべて $p<0.0001$) となり、いずれの場合も信号低下は観察されなかった。

考察

本章では 1~6 秒の短時間刺激、及び 270 秒の連続刺激を提示したときの BOLD 信号応答を検討した。短時間刺激に関しては、ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は y 軸を通る直線で良好に回帰されたが、賦活ピクセル数は非直線的関係を示した。一方、信号応答特性は明らかに非線形であった。ただし、この非線形性は、刺激時間が延長するにつれ減少し、かつ、長い刺激に対する応答曲線をもとに予測曲線を作成するほど減少した。一方、連続刺激の場合、色の違いによる信号応答に有意差はなく、かつ、刺激中の信号強度の低下傾向も観察されなかった。

短時間刺激における時間応答特性

短時間刺激におけるタイムコースを比較した結果、ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は刺激時間が延長するに従い増加した(図 2-1)。この結果はこれらの値が刺激時間が延長するにつれ“加算”されたことを示唆している。とりわけ、この効果はカーブの後半部分に顕著にみられた。図 2-2 で刺激時間と各パラメータ値とを比較した。この結果、賦活ピクセル数を除く 4 つのパラメータは直線によって良好に回帰されたが、この回帰直

線は原点を通らず、いずれも y 軸上を通過した。一方、賦活ピクセル数は非直線的に増加した。以上の結果により、ピーク値、面積、カーブ幅、ピーク時間を用いることにより脳賦活の程度を相対的に評価することが可能であるが、賦活ピクセル数に関しては刺激時間とは独立したパラメータであることが示された。

ところで、賦活時間を延長すると賦活ピクセル数が増加する理由に関しては、未だに明確ではない。retinotopy の原理から考えれば、一次視覚野を越えて賦活面積が拡大することはないはずである。本実験での結果（特に 6 秒）が一次視覚野領域を越えて拡大している最大の理由は、データ解析にスムージングを用いていることが挙げられる。即ち、信号変化率の変化が、賦活面積の変化に影響を与えた結果、面積が拡大したと考える。ただし、個別のデータを見た場合、一部被験者の視覚関連領域（V4, V5）がチェッカーボードによって賦活され、グループ解析結果に影響を与えたことがわかった。ただし、この賦活理由に関しては不明であり、今後検討したいと考えている。

短時間刺激に対する信号応答の検出

事象関連 fMRI は単一事象及び短時間刺激に対する MRI の信号変化をとらえられる画期的な収集方法と考えられている[12]。しかしデータ解析手法に関しては未だ完成されたいはいえない。この収集方法の提唱者である Dale と Buckner は“selective averaging 法”[13] を用いて解析を行い、Boynton [14] や Vazquez [15]によって応用された。他に相互相関係数法を用いる方法[17、20]、参照関数として hemodynamic 応答（HRF）を仮定する方法などが用いられている[21~23]。しかし我々は未知の応答を測定するに当たり、特定の関数を事前に想定することは好ましくないと考え、フーリエ級数法[21]を用いた。この方法は、得られたデータが周期的なものである限り、参照関数を用いずに統計解析が可能という特徴を持つ。

短時間刺激における信号応答の非線形性

前述のように、短時間刺激に対する BOLD 信号応答の線形性に関して議論が行われてい

る。fMRI 分野では線形性の概念は Boynton ら[14]によって最初に検討された。彼らは BOLD 信号応答が特定時間における局所神経活動の平均値を示すと仮定し、ヒト一次視覚野において線形性の検討を行った。この結果、BOLD 信号応答は線形モデルに合致すると結論した。Dale と Buckner [13]も一次視覚野及び一次運動野で同様な結果を報告した。しかし、その後は非線形であるとの報告が相次ぎ、現在まで議論が続いている。非線形性に関しては、一次視覚野[15]、一次聴覚野[16]、一次感覚運動野[17]で報告されている。

我々の結果は非線形性を支持する。図 2-4 において、応答特性の線形性を前提として実測及び予測応答を比較したが、ピーク値とカーブ面積の両方ともに予測応答が実測応答を過大評価した。またこの乖離は、より長い実測応答を用いて予測を行うことにより、より小さなものとなった。この結果は、①一定時間刺激を加えたとき、時間の推移とともにその応答特性は変化すること、かつ、②刺激開始直後の応答が非線形性に強く関係することを示唆している。

後述する第 4 章の結果及び一次視覚野と一次運動野の血流及び BOLD 信号応答の結果をもとにモデル考察を行った報告[24]を考えあわせると、刺激開始直後の神経活動量の一時的な増加が非線形性の原因になっている可能性が推測される。また、この神経活動量の違いの原因は、視覚生理学的にも説明可能と考える。すなわち、①M 及び P 細胞は特定の刺激に対して異なる感受性を有し（特定の刺激はいずれかの細胞をより選択的に刺激する）、かつ、②両細胞の時間応答特性は異なることがわかっている（第 1 章参照）。具体的には、白黒反転チェッカーボード・パターン刺激は M 細胞系をより選択的に刺激していると考えられ、この M 細胞系は刺激開始直後に一過性の高い応答を示すという時間的特性を持つ[25]。従って、主としてこの M 細胞系の時間応答特性がヒト一次視覚野における BOLD 信号の非線形性を生じる原因になったものと推測される。

連続刺激応答とエネルギー代謝との関係

安静時に、局所の脳血流量、脳血液量、酸素摂取率、酸素代謝量、糖代謝量がカップリング関係にあり、かつ、好気性糖代謝を行っていることについては、ほぼ異論はないと思

われる。ところが、神経興奮が生じたときに、これらの関係がどう変化するかについては、未だに議論の一致をみていない。

Fox らは PET を用いた体性感覚野及び一次視覚野における賦活検査において、脳血流量とブドウ糖代謝量は平均 30~50 % 程度増加したにもかかわらず、酸素代謝量は 5 % 程度の増加にとどまったとの報告を行った[26、27]。彼らは、この脳賦活時のブドウ糖代謝量と酸素代謝量との乖離現象に関して、好気性糖代謝が嫌気性糖代謝に変化したためと解釈した。MRS 測定の結果、刺激直後に乳酸濃度が上昇したという Prichard らの報告[28]も彼らの解釈を支持している。さらに、後述する Frahm らの説ように時間的要因を考慮し、酸素代謝メカニズムの再カップリングを主張するものや、Pellerin らのように神経細胞と星状細胞が酸素代謝にはたす役割の違いを強調し、賦活時には星状細胞を中心として解糖系が活発になるという説[29]なども含まれる。

この現象に対し、近年 Buxton らが有力に主張している仮説として、酸素代謝量の比較的小さな増加を担保するため必然的に過大な血流量変化が生じるとする解釈[30]がある。この説は、脳血流量の増加は酸素摂取率の低下を招くというモデル解析結果をその根拠にしている。すなわち、脳血流量と脳酸素代謝量の乖離は見かけ上のものであり、実は、両者はカップリングしているとする。この議論は現在も続いており未だ結論がでていない状況である。

連続刺激応答における信号低下の有無に関する生理学的解釈

一方、刺激時間を延長した場合に、この乖離状態がそのまま継続するのか、あるいは、安静時と同様のカップリング状態に復帰するかに関しては、異なる報告がされている。Frahm らは BOLD 信号とプロトン MRS を用いた一次視覚野における 4~6 分間の連続フリッカー刺激実験で、刺激開始直後に BOLD 信号が一時的に上昇したものの、その後急速に低下し、3 分程度でベースラインへ戻ったと報告した。他方、乳酸濃度は刺激開始 2 分半でピークとなり、その後減少したとする[31]。彼らは、この結果を長時間続いた乖離状態による“酸素負債”を代償するため酸素代謝量が漸増し、結果的に BOLD 信号の減少に

つながったと解釈した。一方、Bandettini らによれば、明らかな“慣れ” (habituation) による影響を除けば、白黒チェッカーボードを用いた 20 分間の刺激中 flow-weighted (T1-weighted) 信号と BOLD 信号の両方とも上昇したままであったとする[32、33]。

もし、信号低下が刺激の種類に依存した habituation もしくは“疲労” (fatigue) に起因するものであれば、同時に神経活動自体の低下を引き起こし、従って、脳血流の低下を招くはずである。他方、脳血流は低下せず、BOLD 信号のみが低下するのであれば、酸素代謝量の増加が原因と解釈される。Frahm、Bandettini らのグループとも刺激中の局所脳血流に関して低下はなかった[34、33]としている。従って、少なくとも両データからは habituation 及び fatigue の影響は否定されることになる。

今回、我々は白黒及び白赤のチェッカーボードを用いて、270 秒連続刺激中の BOLD 信号の時間変化を観察したが、その結果は、Bandettini らの報告を支持する。すなわち、信号強度は刺激中ほぼプラトーであり、低下傾向は観察されなかった。また、この結果は、色及び順序の違いに依存しなかった。これらの結果は、賦活された領域の酸素摂取率及び酸素代謝量は刺激中変化しなかったことを示唆する。

連続刺激応答における色・順序による違い

白黒刺激とともに白赤刺激を用いた理由は、異なる波長に対する時間応答特性を比較するためである。言い換えれば、一次視覚野内で色感受性の異なる細胞群を選択的に賦活することにより、信号強度の経時変化に違いがあるかを比較することが目的であった。結果として、信号強度の経時変化に関しては、両者に有意差はなかった。すなわち、少なくとも 4 分程度の連続した刺激下では、一次視覚野における赤色及び黒色選択性細胞群に関して時間応答特性に違いがないことが示唆された。

同時に、一次視覚野に至る伝導系を構成する網膜、外側膝状体等の器官、組織を含めても、信号低下という現象で観察される限りにおいての habituation 及び fatigue はないことも示唆された。ただし、2~6 回目のタイムコースにおける信号強度のばらつきは 1 回目と比較し、きわめて顕著であった。すなわち、順序要因による信号強度の有意な変動は認

められないが、S.D.が増大する結果となった。推測される生理学的要因は、attention の低下、あるいは fatigue 等があるが、これを特定することはできなかった。ただし、S.D.の増大という現象は、刺激実験におけるデータ精度評価の指標になる可能性があると思われる。

第3章 ヒト一次運動野における血流信号応答と BOLD 信号応答との関係

目的

従来、fMRI では主として BOLD 信号を用いて賦活試験を行ってきた。BOLD 信号は、血中の還元ヘモグロビン量に由来する信号で、脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量の相互関係によって信号強度が変化する。他方、近年 Kim ら[35]により、MRI で脳血流画像を撮像するシーケンス (flow-sensitive alternating inversion recovery、FAIR) が考案された。これにより、fMRI では発生源の異なる 2 種類の信号を用いて、賦活検査を行うことが可能になった。

本章では、手指運動刺激を用いて両信号を連続的に収集し、同一解析手法を用いることにより賦活領域、タイムコース、平均信号変化率の比較を行うことを目的とする。

方法

1) 対象

23~38 歳までの右利き健常成人男子 6 名を対象とした。実験は秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を受け、医師による十分な説明を行った後、同意書を得て実施した。

2) 収集条件

使用装置は、標準ヘッドコイルを装着したシーメンス Magnetom Vision 1.5T を用いた。撮影は各ボランティアにつき 1~3 断面ずつ行った (n=10)。FAIR シーケンスとは 2 種類の画像 (slice-selective (ss) 画像及び non-slice-selective (ns) 画像) を撮影し、これを減算することにより脳血流画像 (flow-weighted (fw) 画像) を求める方法である。撮影条件は、FAIR 信号収集がシングル・スライス、TR=3 s、TE=9 ms、TI=1200 ms、フリップ角 (FA)=90°、インバージョン・スラブ厚 20 mm、イメージング・スライス厚 10 mm、

128 x 128 マトリクス (ハーフ・フーリエ使用)。また、BOLD 信号収集はシングル・ショット EPI、シングル・スライス、TR=3 s、TE=66 ms、FA=90°、スライス厚 10 mm、128 x 128 マトリクスである。またスキャン時の騒音を低減させるためにヘッドホーンを使用し、頭部の動きを押さえるために固定パッドとテープを用いた。

3) 実験パラダイム

12 フレームの安静収集の後、約 3 Hz の右手手指自律対向運動を開始し、10 回刺激—10 回コントロールのブロック・パラダイムで計 92 フレームの撮影を行った。撮影終了後に最初の 2 フレームを除外し、計 90 フレームを解析対象とした。FAIR 収集終了後、引き続き BOLD 収集を行い、スライス位置を変えこれを繰り返した。撮影スライスは AC-PC ラインと平行に一次運動野上に設定した。また、賦活試験直後に血管強調 FLASH 画像 (TR=30 ms、TE=11 ms、FA=90°) を同スライス断面で撮影し、太い静脈の同定に用いた。さらに、T2 強調画像の撮影も行った。収集データは院内ネットワークを利用してワークステーション (INDY R5000、日本シリコングラフィクス、横浜) に転送し、解析を行った。

4) データ解析

解析ソフトウェアはミネソタ大学の STIMULATE [8]を用いた。“box-car”を参照関数とし、hemodynamics 遅延を考慮した cross correlation (cross correlation 係数= 0.4、 $p<0.0003$ にほぼ相当) [9]を用いて解析を行った。FAIR の ss 画像、fw 画像及び BOLD 画像の一次運動野に対し、太い静脈を含まないように関心領域を設定し、関心領域中の賦活ピクセル数、賦活ピクセルの平均タイムコース及び平均信号変化率を求めた。各タイムコースにおける 1 フレーム目の信号強度を 1 とした相対値表示を行い、被検者間の平均タイムコースを求めた。また、各ブロックの両端 2 フレームを除いた 8 フレームを用いて平均信号変化率を計算した。さらに、BOLD 信号変化率 / FAIR(fw)信号変化率を計算した。なお、賦活ピクセル数の検定は paired t-test、タイムコースの検定は two-way

repeated-measures ANOVA を用いて行った。

結果

表 3-1 に各被検者ごとの賦活ピクセル数と信号変化率を示した。賦活ピクセル数は FAIR 信号に比べ BOLD 信号で有意に多く ($p < 0.005$)、約 1.7 倍であった。平均信号変化率は BOLD 信号が約 5 %であったのに対し、FAIR 信号は約 54 %と大きかった。また BOLD 信号変化率 / FAIR(fw)信号変化率は約 9 %であった。

図 3-1 に FAIR、BOLD 信号の平均タイムコースを示す。検定の結果、両者間に違いは見られなかった ($p = 0.71$)。

図 3-2 に典型例を示す。同一ボランティアの 2 断面及びタイムコースを示した。なお、断面位置は 5 mm 異なっている。しきい値 (cross correlation 係数 = 0.4) を越えたピクセルの信号変化率を 10 段階のカラーテーブルで色別表示した。FAIR 画像 (A) では 10 %を最低 (赤)、100 %を最高 (黄色) とし 10 %毎、BOLD 画像 (B) では 1 %を最低、10 %を最高とし 1 %毎に分割した。一次運動野に関心領域を設定し、得られたタイムコースを (C) に示した。なお、両グラフとも値軸は任意値である。FAIR、BOLD 画像とも一次運動野及び補足運動野が賦活されているが、その面積は BOLD 画像の方が広いことがわかる。また、FAIR 画像では賦活されていない中心溝外側部付近が BOLD 画像で賦活されていることがわかる。一方、タイムコースに関しては、各ブロック中の FAIR 信号変動が大きく、信号雑音比 (signal-to-noise ratio, SNR) の低さを示唆している。

考察

脳神経活動と脳血流量及び脳酸素代謝量との関係

安静時及び賦活時の脳神経活動と局所脳血流量がカップリングしていることに関しては、ほぼ異論はないものと考えられる[36]。一方、BOLD 信号に関しては、賦活時に局所脳血

流量と局所脳酸素代謝量との乖離が生じ、これが血中酸素レベルを変化させ信号を発生すると考えられている[2]。しかし、脳神経活動との関係に関しては未だ意見の一致を見ていない。最大の理由は、神経興奮の程度と局所脳酸素代謝量との関係が明確にされていないことにある。例えば、Fox ら[26、27]によれば刺激頻度が増大しても局所脳酸素代謝量はあまり変化しなかったとするが、Roland ら[37]によれば局所脳血流量、局所脳酸素代謝量、局所ブドウ糖代謝量とはカップリングしたとする。後者に関連して、Buxton らにより局所脳酸素代謝量のわずかな増加を担保するために必然的に局所脳血流量の過大な増加が発生するという説も提唱されている[30] (第2章参照)。このように BOLD 信号は賦活試験に広く用いられているにもかかわらず、神経興奮と局所脳酸素代謝量との空間及び時間的關係が明確でなく、賦活細胞群と賦活領域とが対応しない可能性が残されている。加えて、1.5T 程度の静磁場強度の臨床マシンでは静脈の描出が問題になる。静脈が賦活された場合、この領域は賦活細胞群と異なる場所に出現する可能性が高い。従って、この領域を除外する必要が生じる。

FAIR 信号の特性

MRI を用いて脳血流を測定する方法はいくつか提唱されているが、代表的なものの一つとして FAIR 法がある。この方法は当初 Kwong [38]らによって T1 perfusion model として導入され、Kim [35]によって flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) と命名された。FAIR 法は外因性造影剤を用いた方法と比べ侵襲性が低く、また Edelman [39]らが提案した EPISTAR (Echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency) と比較しても、同一断面で減算が可能という特徴から、MTC (Magnetization transfer contrast) 及び T1 緩和率に影響されないという利点がある。

FAIR 信号の特性に関しては、Kim [40、41]らが詳細な検討を行っている。彼らは運動野及び視覚野で相対及び絶対信号変化率を求め、それぞれ $53 \pm 17 \%$ 、 27 ± 17 SD ml / 100g / min (一次運動野)、 $43 \pm 16 \%$ 、 31 ± 11 SD ml / 100g / min (一次視覚野) の値を報告した。さらに、Tsekos [42]らは動物実験で動脈血中二酸化炭素分圧 (pCO₂) を変化させ、

脳血流量値との関係式 ($6.07 \text{ ml} / 100\text{g} / \text{min} / \text{mmHg}$) を得た。これらの結果は過去の核医学トレーサ研究[43~47]と比較し妥当と考えられる。従って、FAIR 値が脳血流量を反映していることは、ほぼ確かなものと考えられる。

FAIR 画像の血管・組織コントラストは TI によって変化する。TI が短いほど血管コントラストが強く、延長するに従い組織コントラストが強調されてくる。また、この関係は静磁場強度に依存する。我々は以前 1.5TMRI 装置で TI 値と FAIR 信号強度との関係を求め、信号強度を最大とする TI 値 (1200 ms) を選択した[48]。この値は、結果的に Kim らが 4T マシンで用いている 1400 ms 及び 9.4T マシンの 2000 ms にほぼ相当するものとなった。

信号発生源の違い

FAIR 及び BOLD 信号の信号発生源は異なると考えられる。FAIR 信号は信号強度 (T1 回復) との関係から TI の長さに制限がある。従って核医学で用いられている拡散性トレーサによる脳血流量測定とは異なり、主として細動脈あるいは毛細管レベルの inflow を観察しているとされる[40]。一方、BOLD 信号の発生源 (血管径) は静磁場強度に依存すると考えられている[2]。Ogawa らによれば、BOLD 効果は細静脈及び静脈では B_0 に比例し、毛細血管では B_0 の 2 乗に比例するとされる。従って、1.5T では主として静脈、3~4T では静脈・細静脈レベルを観察していると推測される。すなわち、FAIR 画像は毛細血管より上流を観察し、BOLD 画像は下流を観察していることになる。

BOLD 画像で問題になるのが、太い静脈の描出である。BOLD 画像と同時に撮影した血管強調 FLASH 画像と比較したところ、BOLD 画像では 10 例中 7 例で中心溝外側部付近に静脈とみられる部位の描出がみられた。当該部位の信号変化率は約 15 %前後と大きく、これが静脈であることを裏付けている。しかし、この静脈周囲にも信号変化率が 5 %程度を示し、かつ FAIR 画像では賦活されない領域が存在する場合がある。この領域が何を意味するかは不明であるが、FAIR 画像で cross correlation 係数を 0.3 に下げた場合でも、同領域は賦活されないことから、静脈の一部である可能性が高いと考えられる。一次運動

野に関心領域を設定するにあたり、FLASH 像で確認できる太い静脈は除外しているが、その周辺部の賦活領域は含めている。この部位が静脈関連賦活領域であるとするならば、当領域を含めたことにより BOLD 画像の賦活ピクセル数は FAIR 画像と比べて多くなると考えられる。

SNR の違い

SNR の違いは賦活ピクセル数に影響を及ぼすと考えられる。板垣ら[49]によれば、SNR の低下の結果、信号変化の割合に比べ信号強度の偏差の平方和が著しく増加したとされる。従って、t 検定や cross correlation のような SNR を反映する統計学的手法を解析に用いる場合、SNR の低下により賦活面積が減少すると考えられる。Kim ら[40]も同様な指摘を行っているが、彼らは 4T マシンで BOLD 解析に用いる cross correlation 係数を 0.4 にしたところ FAIR 画像における賦活領域 (0.3) にほぼ相応した領域が得られたとする。われわれの測定では FAIR 画像の SNR は BOLD 画像の約 $1/3 \sim 1/8$ であった。従って、両画像の SNR の違いが FAIR 画像での賦活ピクセル数の減少をまねいたと考えられる。

タイムコースに関して

FAIR、BOLD 信号間では信号強度が大きく異なるため、タイムコースの比較を行うには信号絶対値を同等にする必要がある。それぞれの平均信号値をもとに y 軸フィッティングを行い、two-way repeated-measures ANOVA を用いて検定 ($n=10$) したところ、両タイムコース間に違いはみられなかった。本実験では TR が 3 秒と長く、かつブロック・パラダイムを用いているため、信号発生源の違いに起因するわずかな時間差は、仮に存在していたとしても検出できなかったものと考えられる。

ただし、FAIR 及び BOLD 信号のタイムコースに違いが観察されなかったということは両信号間で時間応答特性の相対的比較が可能であることを意味する。

信号変化率の違い

今回我々の得た平均信号変化率は約 54 %であった。これは Kim らのデータ (48 ± 14 、 53 ± 17 %) [35、40]、及び Ye らのデータ (42 ± 15 %) [50]と同等と考えられ、妥当性が示された。従来、PET で報告されている一次運動野刺激時の信号変化率は 15-35 %程度[43、44]であるが、本実験の結果がこれと比べて大きい理由は部分容積効果の影響と推測される。本実験では約 $1.8 \times 1.8 \times 10$ mm のボクセルサイズを用いており、PET 報告で実質的に用いられている分解能の 1/3 以下を確保している。

BOLD 信号の平均信号変化率が約 5 %であったのに対し、FAIR 信号では約 10 倍の変化率が得られた。これは、FAIR 画像が subtraction を用いた計算画像であるためと考えられる。FAIR の ss 画像に対し、fw 画像と同位置に関心領域を設定した場合、平均信号変化率は BOLD 信号と同程度の約 3 %にとどまり (表 1)、これを確認できた。

以上をまとめると次のようになる。

- 1、ブロック・パラダイムにおいて FAIR 及び BOLD 信号のタイムコースに違いは観察されなかった。従って、両信号間で時間応答特性の相対的比較が可能と考えられた。
- 2、平均信号変化率は BOLD 信号が約 5%であったのに対し、FAIR 信号は約 54%となった。この値は過去の fMRI 及び PET 報告とよく一致し、FAIR 信号が局所脳血流量を反映していることが示唆された。
- 3、一次運動野賦活試験時の賦活ピクセル数を FAIR 及び BOLD 画像間で比較したところ、BOLD 画像の方が有意に多かった。この違いは、静脈の描出及び SNR の違いに起因するものと考えられた。
- 4、SNR の違いを考慮した解析を行ったところ、賦活画像領域はほぼ等しくなった。また、両画像の賦活領域を比較することにより、1.5T の BOLD 賦活領域に混入する静脈成分を分離できる可能性が示された。

第4章 ヒト一次視覚野における視覚誘発電位と BOLD 信号応答との関係

目的

PET 及び fMRI は、局所脳神経活動の変化が局所脳血流量及び局所血中酸素化レベルの変化を引き起こすという前提のもとで脳賦活検査に用いられている[51]。ただし、PET の時間分解能はおよそ 30~60 秒であり、fMRI の約 2~3 秒と比べるとかなり長い。従って、刺激に対する賦活領域の時間応答特性を検討する目的に関し fMRI がより重要な役割を果たすと考えられる。

本章では、刺激後の神経活動量の増加と BOLD 信号応答量の変化との関係について検討することを目的とした。すなわち、①神経活動量が増加した時、これに伴って、BOLD 信号応答が変化するかどうかを検討し、さらに、②両者の時間的關係について検討した。なお、神経活動量の測定には視覚誘発電位 (visual-evoked potential、VEP) を用い、BOLD 信号応答の測定にはブロック・パラダイム、及び、事象関連パラダイムの双方を用いた。

具体的には、VEP 応答に関しては、①VEP が刺激開始後に一過性の信号上昇を示すかどうか、また、②異なるコントロール・パターンを用いたとき異なる VEP 振幅が得られるかどうか、を確認した。対応する BOLD 信号応答に関しては、ブロック・パラダイムで、③VEP 振幅の大きさが変わったことに対応して BOLD 信号の “initial-overshoot” の大きさが変化するかどうか、事象関連パラダイムでは、④VEP 振幅の大きさが事象関連 fMRI 応答の信号変化率と賦活面積に対応しているかどうかを検討した。

刺激には、同一白黒反転チェッカーボード・パターンを 2 種類のコントロール・パターンと組み合わせて用いた。白黒反転チェッカーボードと白色コントロールの組み合わせで構成したパラダイムを便宜上 white-chk と呼び、白黒反転チェッカーボードと白黒非反転チェッカーボード・パターンの組み合わせによるパラダイムを chk-chk と呼ぶことにした。

方法

1) 対象

22 歳から 43 歳までの成人男性 6 名を被験者に用いた。実験は秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を受け、十分な説明を行った後、同意書を得て実施した。

2) 実験パラダイム

同一被験者における VEP と fMRI 検査は同日に施行した。3 名の被験者は VEP より検査を開始し、残りの 3 名は fMRI より開始した。前述のように、各検査で 2 種類の視覚刺激パターン (chk-chk、white-chk) を用いた。VEP では chk-chk 及び white-chk で各 1 回ずつのデータ収集を行い、fMRI に関しては、ブロック及び事象関連パラダイムと組み合わせ、合計 4 回のデータ収集とした。ただし、刺激時間に関しては、fMRI 検査では、ブロック・パラダイムで 20 秒刺激—20 秒コントロールを 1 周期とし、これを 6 周期繰り返した。事象関連パラダイムでは、1.5 秒刺激—18.5 秒コントロールを 1 周期とし、これを 11 周期繰り返した。いずれも最初の 1 周期を除外した後に解析を行った。刺激として周波数 8 Hz の白黒反転チェッカーボード・パターン刺激 (視野角 = $13.7^{\circ} \times 18.9^{\circ}$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^{\circ} \times 2.5^{\circ}$) を用いた。刺激及びコントロール・パターンの中央には黒色の固視点を設けた。被験者には開眼し、固視点を注視するように求めた (第 1 章参照)。

3) VEP 収集及び解析

VEP 収集は電極帽を用いて行った。19 点国際標準法を用いて測定した。また、耳朵をレファレンスに用いた。被験者のボタン押しによって収集が開始され、①250 msec コントロール、②1500ms 刺激、③750ms コントロールの順に収集した。各パラダイムでこれを 150 回繰り返した。信号は 0.3~30 Hz の帯域通過フィルターを用いて増幅を行った後、100 Hz でデジタル化し、PC コンピュータ (Gateway Inc.、Gateway GP7-500、San Diego、USA) に保存した。まばたき、及び眼球運動の補正を手動で行った後、加算平均を行った。

また、刺激開始前に収集した 250ms のコントロール・データを用いてベースライン補正を行った。O1 及び O2 電極より収集したデータは各被験者において加算平均し、その上で被験者間の加算平均を行った。各波形のピーク値に関して paired t-test を用いて、違いを検討した。

4) fMRI データ収集

標準ヘッドコイルを装着したシーメンス Magnetom Vision 1.5T を用いた。シングルショット・EPI 撮影法で撮像を行ったが、撮影条件は次の通りである。TR = 2 sec、TE = 60 msec、フリップ角 = 70° 、マトリクス・サイズ = 64×64 、FOV = 260 mm \times 260 mm、AC-PC ラインに平行に 5 mm 厚、ギャップ 1 mm 厚で 16 スライス撮影し、全脳をカバーした。

視覚刺激パターンの作成とコントロールは PC コンピュータ上の Visual Basic で作成した自家製ソフトウェアを用いて行った。これらの刺激パターンは MRI のスキャンに同期させた。カラー液晶プロジェクターを用いて被験者足部に設置した半透明スクリーン上に刺激パターン（視角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、各四角のサイズ = $3.4^\circ \times 3.4^\circ$ ）を投影した（第 2 章参照）。パターン中心には固視点を設けた。被験者は検査台の上で仰向けになり、ヘッドコイル上に固定された鏡を通して刺激パターンを見た。また、撮影中の頭部の動きを抑えるために頭部固定パッドとテープを使用した。ヘッドフォンはスキャナー音を低減させるために用いた。また、検査室及びガントリ内の照明は用いなかった。

5) fMRI データ解析

ブロック・パラダイム

ブロック・パラダイムのデータ解析にはミネソタ大学の STIMULATE [8]を用いた。“box-car”関数を参照関数とし、cross-correlation を用いて統計解析を行った[9]。相関係数 0.3 以上を示したピクセルを賦活ピクセルと見なした。参照関数の hemodynamic 遅

延は6秒に設定した。解析に先立ち、ソフトウェアに含まれる“center of mass”オプションを用いて頭部の動きを評価した。この結果、0.15ピクセル以上の動きを示したデータは除外した。さらに、2ピクセル以下の連続する賦活領域はノイズと見なし、賦活ピクセルから除外した。空間及び時間スムージングは行わなかった。賦活領域をオリジナルのT2*強調画像に重ね合わせて賦活画像を作成し、一次視覚野に対し関心領域を設定した。各被験者のタイムコースは関心領域中の全賦活ピクセルの平均時間応答曲線を用いた。これらのタイムコースはさらに被験者間で加算平均化した後、paired t-testで検定を行った。

事象関連パラダイム

事象関連パラダイムによって収集されたデータはSPM99bを用いて解析を行った。前処理として頭部の動き補正、空間的標準化、スムージングを行った。頭部の動き補正の後、スライスごとに全平均画像を計算した。この後、この平均画像をもとに標準EPIテンプレートを用いて標準脳への空間的変換を行った。この後 $8 \times 8 \times 12\text{mm}$ のGaussian関数(FWHM)を用いてスムージングを行った。賦活部位とタイムコースを得るためgeneral linear model [18]及びフーリエ級数(5 harmonics) [21]を用いて解析を行った。データに含まれる極端な低周波数成分及び高周波数成分を除外するためハイパス・フィルター(カットオフ周波数 = 0.025 Hz)及びローパス・フィルター(Gaussian FWHM=4sec)の両方を用いた。6人分の収集データはタイムコースを得るために個別に解析を行うとともに賦活画像を得るためにグループ解析を行った。個々のパラダイムに対するBOLD信号応答を得るため有意水準0.001未満のピクセルを賦活領域として抽出し、この中で最大Z値を示したピクセルのタイムコースを一次視覚野のBOLD信号応答と見なした。パラダイムごとに得られたタイムコースをもとに信号変化率を計算し、これを被験者間で加算平均して平均信号変化率を求めた。多重検定比較にはランダム・フィールド理論 ($p < 0.05$) [19]を用いた。賦活画像は賦活領域をSPM99bに含まれる標準T1強調像に重ね合わせて表示した。解析にはSun Ultra1ワークステーションを使用した。

結果

図 4-1 は VEP の平均タイムコースを示したものである ($n=6$)。チェッカーボード刺激開始後の 1500 msec の間に 27 のピーク (正=14、負=13) が観察され、この時間信号変化はすべての被験者において同一であった。また、すべての被験者において最初の 3 ピーク (<200 msec) の振幅は、その後のピーク (200-1500 msec) の振幅よりも大きかった。我々はこれらの早期ピークを順に P75 (50-70 msec)、N100 (120-130 msec)、P145 (170-180 msec) と名付けた。P75、N100、P145 は各々 60 msec、120 msec、180 msec にピーク値を持つ正、負、正の電位である。平均電位は white-chk に関して 5.9 ± 2.6 、 -0.8 ± 2.7 、 $7.6 \pm 5.7 \mu\text{V}$ であり、chk-chk に関して 5.1 ± 2.3 、 -0.1 ± 3.1 、 $6.5 \pm 4.1 \mu\text{V}$ であった。また、paired t-test を用いた検定の結果 P75~N100 間で有意な電位の違いが観察された ($p<0.05$ 、 $n=6$)。

図 4-2 はブロック・パラダイムにおける BOLD 信号の平均タイムコースを示す ($n=6$)。ここで、“Initial-overshoot” とは刺激開始 8 秒後における信号強度を最初のフレームにおける信号強度で基準化した値である。“Initial-overshoot”における信号変化率は、chk-chk パラダイムで $1.3 \pm 0.4 \%$ であったのに対し、white-chk パラダイムでは $2.1 \pm 0.4 \%$ であった。しかし、タイムコースの残りの部分は両者ともほぼ同等であった。

図 4-3 はブロック・パラダイムにおける chk-chk (A)、及び、white-chk (B) の典型例を示す。賦活領域は主として鳥距溝 (V1) 及び、下側頭回後部 (V5) で観察された。また、平均賦活ピクセル数は white-chk において 71 ± 21 pixels、chk-chk において 50 ± 13 pixels となり、前者がやや高値を示した。

図 4-4 は事象関連パラダイムで得られた BOLD 信号応答を示す。最大信号変化率は white-chk ($n=6$) で $0.78 \pm 0.25 \%$ となり、chk-chk ($n=4$) では $0.43 \pm 0.17 \%$ となった。被験者のうち 2 人は chk-chk データに関して賦活領域を示さず、従って、信号変化率の加算対象から除外した。

図 4-5 は事象関連パラダイムで得られた賦活領域を示す。グループ解析の結果得られた

賦活領域を white·chk (a) 及び chk·chk (b) に示す。共に賦活領域はV1 付近に観察された。また、賦活領域は chk·chk が white·chk よりも小さいことがわかった。SPM99b による解析の結果 Talairach coordinate による最大Z 値、賦活位置、賦活ピクセル数は white·chk において、それぞれ>12、(-10、-90、-10)、2301 (V2 の一部を含む)、となり、chk·chk では 7.6、(20、-80、-16)、854 となった。

考察

本検討の結果、①異なるコントロール・パターンを用いた場合、コントロールから刺激に移行した直後に異なる VEP 振幅 (P75~N100 components) が観察され、②これに対応して、white·chk が chk·chk より大きな BOLD 信号の振幅と賦活領域を示した。

VEP 応答の検出と評価

脳誘発電位は特定の神経細胞群における神経活動の変化を数ミリ秒の単位でとらえることが可能な手技である[52]。我々は、fMRI 解析において右脳と左脳を区別していない。従って本実験でも VEP での左右視覚野に対応する O1 と O2 を区別せず、被験者内で加算平均した。白黒反転チェッカーボード刺激の間 VEP 応答は 27 のピーク (14 正及び 13 負) を示した。正・負の順序とピーク間時間 (≈ 120 msec) はすべての被験者間で同等であった。一方、最初の 3 ピーク (<200 msec) は、その後のピークと比べ明らかに大きかった。これに対し、続いて観察された小さなピークはほぼ同等な振幅を示した。両パラダイムにおけるピーク振幅の違いは P75~N100 の間にのみ確認され、white·chk による誘発電位は chk·chk よりも大きかった。以上より、①P75~N100~P145 電位は、刺激パターンの突然の出現による一過性の神経興奮によって引き起こされた電位であること、②これ以降の小さなピーク群は白黒反転チェッカーボード刺激によってもたらされた電位であること、が示唆された。さらに、③P75~N100 電位間で観察された振幅の違いはコントロール・パターンの違い (平均輝度あるいは空間コントラスト) によって引き起こされたものと考えられ

た。

ブロック収集 BOLD 信号の時間応答

ブロック・パラダイムにおける BOLD 信号応答は通常次のような時間変化を示す。賦活による急激な信号の上昇とこれに続く信号の低下 (“initial-overshoot”)、さらに、刺激終了後の急激な信号の低下と、それに続く緩やかなベースラインへの回復 (“post-stimulus undershoot”) [53]である。また、光計測の報告[54]に呼応し、刺激開始直後に小さな負の信号変化 (“initial-dip”) を検出したという報告[55、56]もある。これらの時間的な特性は BOLD 信号応答と脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量との関係を検討する上できわめて重要である。

現在、このような一過性の BOLD 信号変化を解釈するに当たり 2 つのモデルが提唱されている。一つは脳血流量の増加と減少に対して時間的遅延を持つ脳酸素代謝量の増加と減少が原因とする説であり。他は、同様に時間的遅延を持つ脳血液量の増加と減少が原因と考えている。前モデルは元々 Fox ら[26、27]によって考案されたもので、PET 実験の結果、脳血流量が約 50 % 増加したにもかかわらず、脳酸素代謝量が約 5 % しか増加しなかったことを合理的に解釈するために提唱された。すなわち、賦活時の嫌気性糖代謝という概念を導入することにより脳血流量と脳酸素代謝量の乖離を説明した (第 2 章参照)。この後、Frahm ら[31]はこの仮説をグルコース及び乳酸濃度、及び BOLD 信号変化と結びつけることによりダイナミックモデルとして発展させた。すなわち、刺激開始直後の嫌気性糖代謝は数分間の時間的推移とともに酸化的リン酸化反応に置き換わっていくとする説である。一方、後者は Buxton ら[57]によって提唱された。遅延した血液量の変化及び血流量のヒステリシスが “initial peak” を生み、その後の平衡状態をもたらす。同様に刺激中止後の “post-stimulus undershoot” を引き起こすとする説である。最近、“post-stimulus undershoot” に関する部分は、Mandeville ら[58]により実験的にも確認された。

しかし、我々は、これらの一過性の信号増加現象は必ずしも脳酸素代謝量や脳血液量の遅延効果によらなくても説明可能と考える。すなわち、“initial-overshoot” は単純に神経

活動の大小に起因する脳血流量変化の反映とも考えられる。この考えは Krüger ら[59]により実験的にも示唆された。すなわち、白黒反転チェッカーボードを用いて脳血流量と BOLD 信号を同時測定した結果、両信号ともに “initial-overshoot” を観察したとするものである。Hoge ら[53]も黄・青円形チェッカーボード刺激を用いて同様な結果を示している。これらの結果は、“initial-overshoot” の生成に関して、脳酸素代謝量や脳血液量の遅延以外の原因が関与していることを意味している。

BOLD 信号の “initial-overshoot” の大きさが視覚誘発電位の P75~N100 振幅の大きさに関係しているという我々の実験結果はこの仮説を支持したものと考える。神経活動量の大小が脳血流量の増減を引き起こし、それが “initial-overshoot” として観察される BOLD 信号の増加・減少をもたらすというメカニズムである。もちろん、我々は BOLD 信号応答の “initial-overshoot” の信号減少部分に関して脳血液量及び脳酸素代謝量の遅延効果が含まれていることを否定するものではない。しかし、本章の結果は視覚刺激による神経活動量と BOLD 信号応答における “initial-overshoot” の大きさとが関連していることを実験的に示した初めての検討と考える。ただし、この神経活動量の一過性の増加がいかなる理由 (adaptation, habituation, fatigue) によって引き起こされているかは不明であり、今後の検討としたい (第3章参照)。

事象関連 BOLD 信号応答の検出と評価

一方、事象関連パラダイムにおいてグループ解析された賦活領域は white-chk 及び chk-chk 間で非常に異なる賦活ピクセル数を示した。また、解析の結果 2 人の被験者は chk-chk で何の賦活も示さなかった。被験者間で加算平均化された最大信号変化率は white-chk において 0.78 % (n=6)であったが chk-chk においては 0.43 % (n=4)であった。最大 Z 値は white-chk よりも chk-chk の方が小さかった。以上の結果は、賦活領域の信号変化率及び面積の両方に関して、異なるコントロール・パターンが異なる事象関連 fMRI 応答を生成したことを意味する。

短時間刺激と事象関連 BOLD 信号応答間の非線形性

fMRI における近年のテーマの一つに、短時間刺激(<10 sec)に対する BOLD 信号応答が線形システムに合致しているかどうか議論されている(第2章参照)。fMRI 領域における線形性の検討は Boynton らによって最初に行われた。彼らは BOLD 信号応答がある一定時間の局所神経活動の平均であると仮定した上で、実験的に線形性の検討を行い、この結果得られたデータは線形モデルに合致すると結論した。しかし、同時に短時間刺激においてわずかではあるが明らかな乖離も見いだした。この非線形性に関する発見はその後他の研究者によってヒト一次視覚野[15]、一次聴覚野[16]、一次感覚運動野[17]において確認された(第2章参照)。

本章での検討は事象関連 BOLD 応答が特定のコントラストを含んでいることを示唆した。また、このコントラストは以下のような性質を持つことがわかった。①VEP の P75~N100 電位に対応している。②コントロール・パターンから刺激パターンへの交代に対応して出現する。③強い信号変化率及び賦活面積を生成する。かつ、④刺激時間(1~6 秒)とは独立している。従って、BOLD 信号応答における非線形性は刺激直後の一過性の電位に起因して BOLD 信号応答内に作り出されるコントラストが原因である可能性が示された。

第5章 ヒト一次視覚野における過酸素血下での BOLD 信号応答

目的

正常なヒト及び動物における局所脳血流量及び代謝の変化は局所脳神経活動の変化を反映していると考えられている[60]。しかし、現在も神経活動量の増大に伴う脳血流量の増加に関する機序の詳細は解明されていない。特に、両者を結びつけていると推測されている介在物質については、多くが候補に挙がっているものの、未だに特定されていない。酸素はこれら多くの介在物質候補の1つと考えられており[61]、本章ではこれを確認するため、①血中酸素濃度が神経活動—脳血流量のカップリング関係に与える効果について検討し、さらに、②酸素の介在機序に関して考察を行うことを目的とする。

これまでも酸素負荷を用いた報告はいくつかあるが、ほとんどが正常組織と腫瘍とを区別するための造影剤効果について検討が行われていた[62、63]。一方、安静時に hyperoxia で T2*強調信号が上昇することは Berthezene が報告しているものの[64]、脳賦活時に血中酸素濃度が brain hemodynamics に与える影響について検討した報告はほとんどない[65-67]。

本章では、視覚刺激時のヒト一次視覚野における hemodynamic 応答に対して血中酸素濃度が与える影響について検討するため、hyperoxia 及び normoxia 下で BOLD 信号応答及び賦活領域の比較を行った。測定は BOLD 信号を用い、ブロック・パラダイム（パラダイム I）及び事象関連パラダイム（パラダイム II）を用いて行った。パラダイム I では 15 秒刺激—15 秒コントロールを 1 周期として用い、パラダイム II では 2 秒刺激—18 秒コントロールを 1 周期とした。

方法

1) 対象

パラダイム I（ブロック・パラダイム）は 21~39 歳の正常ボランティア 13 人を用いた。

一方、パラダイム II (事象関連パラダイム) は 21~24 歳の正常ボランティア 8 人を用いた。なお、パラダイム I と II の被験者は重複していない。各被験者には検査の目的及び内容を十分に説明した上で同意書を得た。本検査については秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を得た。

2) 収集条件

頭部用標準コイルを装着した臨床用 1.5TMRI 装置を用い、シングル・ショット EPI で撮像を行った。撮影条件は、パラダイム I が TR = 3 sec、TE = 66 msec、フリップ角 = 90° 、マトリクス・サイズ = 128×128 、FOV = $230 \text{ mm} \times 230 \text{ mm}$ 、鳥距溝に平行に 5 mm 厚、スライス間隔 1 mm、5 スライスとした (第 1 章参照)。また、パラダイム II は、TR = 2 sec、TE = 60 msec、フリップ角 = 70° 、マトリクス・サイズ = 64×64 、FOV = $260 \text{ mm} \times 260 \text{ mm}$ 、AC-PC ラインに平行に 5 mm 厚、ギャップ 1 mm 厚で 16 スライス撮影し、全脳をカバーした (第 2 章参照)。

3) 実験パラダイム

被験者にはヘッドコイル上に固定した鏡を通し、MRI の天板足方に設置したスクリーン全面に投影したチェッカーボード中心に設置した固視点を注視するよう求めた。また、コントロール時も同位置の固視点を注視するように求めた。撮影中の頭部の動きを押さえるために頭部固定パッドとテープを使用した。スキャン時の騒音を低減させるためヘッドホーンを使用した。刺激の視認性を上げるため検査室の照明とガントリ内の照明を消し、暗黒とした。さらに、各シリーズ終了時に検査室に入り、被験者の状態及び事前の指示が守られているかどうか確認を行った。

パラダイム I に関しては、最初に 2 フレームのダミー撮影を行った後、5 フレーム安静 (15 秒)、5 フレーム刺激 (15 秒) のブロック・パラダイムを 9 周期繰り返した。撮像断面は、鳥距溝を含んだ断面を中心に上下 2 スライスずつ、計 5 スライスとした。視覚刺激は、Power Macintosh 8500/180 上の MacStim2.5.7 で制御した。RGB 信号でカラー液晶

プロジェクターに送り、被検者の足方、天板可動部足端に設置した透過型スクリーン上に投影した。刺激として 8 Hz の矩形白黒チェッカーボード(視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^\circ \times 2.5^\circ$)を用いた。各被験者に対して 5 回のトライアルを行った (図 5-1)。

パラダイム II に関しては、鳥距溝に平行に 5 スライスの撮像を行った。2 秒刺激—18 秒コントロールの組み合わせを 1 周期とし、これを 10 周期繰り返した。撮影後、最初の 1 周期 (10 フレーム) はスピン飽和効果を除くために破棄した。視覚刺激パターンの作成とコントロールは Visual Basic 5.0 で作成した自家製ソフトウェアを Gateway GP6-400C 上で動作させを行った。被験者足部に設置した半透明スクリーンにカラー液晶プロジェクターを用いて刺激パターン(視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^\circ \times 2.5^\circ$)を投影した。パターン中心には固視点を設けた。PC コンピュータと MRI スキャナーは光ケーブルで接続し、各々の刺激開始と fMRI データ収集とを同期させた (第 2 章参照)。各被験者に対して 5 回のトライアルを行った (図 5-1)。

トライアル 1: 室内空気吸入時の視覚刺激。

トライアル 2: 安静時撮影 (ただし 20 フレームから 90 フレームまでは酸素負荷)。

トライアル 3: 酸素負荷時の視覚刺激。

トライアル 4: 酸素負荷時の視覚刺激。

トライアル 5: 室内空気吸入時の視覚刺激。

パラダイム I と II のトライアル内容は同一である。また、トライアル 3 と 4、1 と 5 は同じパラダイムの繰り返しである。全トライアルを通して解放マスクを被験者に装着していたが、100 %酸素負荷 (15 l/min) はトライアル 2 の 20 フレーム以降、トライアル 4 終了時まで行った。トライアル 2 は安静時における BOLD 信号強度の違いを normoxia と hyperoxia で比較するために行った。呼気二酸化炭素分圧(mmHg)及び酸素飽和度は検査時間中連続モニターした(共立メディカル、オムニトラック、東京)。

4) データ解析

パラダイム I

収集した画像データはワークステーション (Ultra1 Creator 3D、サン・マイクロシステムズ、東京) に転送後、STIMULATE [8] で解析を行った。解析に先立ち、ムービー・モードで頭部の動きを確認し、動きのあるデータ (0.15 ピクセル以上) は除外した。なお、動き及び生理学的変動に関する補正は行っていない。解析には hemodynamic 遅延を 6 秒に設定した “box-car” 参照関数を用い、cross-correlation 法 [9] で行った。有意水準を相関係数 0.3 以上として統計解析を行い、賦活領域を得た。ノイズ成分を減少させるため、2 個以下の連続したピクセル群はホワイト・ノイズと見なし、解析より除外した。得られた賦活領域はオリジナルの T2*強調画像に重ね合わせ、賦活画像とした。この後、一次視野に矩形関心領域を設定した。この関心領域は全トライアルを通して同一とし、関心領域中の全賦活ピクセルの平均タイムコースと賦活ピクセル数を得た。平均タイムコースより、各トライアルの信号変化率を求めた。さらに、被験者間で加算平均した後、同一パラダイムごとに分類し、paired t-test により検定を行った。

パラダイム II

収集したデータは SPM99b を用いて解析を行った。パッケージ中に含まれる事象関連 fMRI 解析ツールとフーリエ級数 (5 harmonics) 法を用いた [21] (第 2 章参照)。解析はピクセル単位で行ったが、0.001 未満の p 値を示したピクセルを賦活領域と見なした。前処理として頭部の動き補正及びガウス関数を用いたスムージングを行った。空間的標準化は行わなかった。賦活画像は原画像 (T2*強調画像) の上に賦活領域を重ね合わせることで作成した。関心領域は一次視野中の各々のトライアルで最大 Z 値を示したピクセルに対して設定した。被験者ごとにタイム・ロック信号強度曲線を求め、この後、被験者間で加算平均し、BOLD 信号応答曲線を得た。ピーク時間 (刺激開始より応答曲線がピーク

に達するまでの時間)、ピーク値 (1 フレーム目の信号強度を 1 とし、応答曲線のピークにおける信号強度を基準化した値)、さらに、賦活ピクセル数を酸素負荷効果の指標として用いた。paired t-test を用いて各指標の統計的な違いを検定した。

結果

図 5-2 はパラダイム I における normoxia 及び hyperoxia 下での典型的な賦活画像を示す。賦活は主として V1 及び V5 領域にみられた。hyperoxia で信号変化率と賦活ピクセル数の両方とも増加していることがわかる。

図 5-3 はパラダイム I におけるトライアル 2 の結果を示している。図 5-3-A は安静時の平均 BOLD 信号強度は normoxia (526 ± 41) に比べ hyperoxia (537 ± 39) で有意に増加したことを示す ($p < 0.0001$, $n = 12$)。また、図 5-3-B は呼気二酸化炭素分圧が酸素負荷の前後で有意に変化したことを示す ($p < 0.0001$, $n = 11$)。平均呼気二酸化炭素分圧は normoxia が 41.6 ± 2.7 mmHg、hyperoxia が 38.6 ± 2.9 mmHg であった。これらの値は 1~20 フレーム (normoxia) 及び 40~90 フレーム (hyperoxia) の平均によって求めた。

図 5-4 はパラダイム I における平均信号強度及び賦活ピクセル数を示す。図 5-4-A は平均信号強度が normoxia (5.4 ± 0.9) に比べ hyperoxia (5.7 ± 0.9) で有意に上昇したことを示す ($p < 0.05$, $n = 13$)。また、図 5-4-B は平均賦活ピクセル数が normoxia (168 ± 58) に比べ hyperoxia (187 ± 73) で有意に上昇したことを示す ($p < 0.05$, $n = 13$)。

図 5-5 はパラダイム II におけるトライアル 2 の結果を示す。図 5-5-A は一次視覚野における安静時の BOLD 信号強度を示す。hyperoxia における信号強度は 529 ± 21 となり、normoxia の 523 ± 23 と比べ有意に大きかった ($p < 0.001$, $n = 8$)。図 5-5-B は呼気二酸化炭素分圧を酸素吸入前と後で比較したものである。平均呼気二酸化炭素分圧 (mmHg) は normoxia で 41.4 ± 2.9 となり、hyperoxia の 38.7 ± 3.2 と比べ有意に大きかった ($p < 0.001$, $n = 8$)。これらの値は 0~20 フレーム (normoxia)、40~100 フレーム (hyperoxia) の加算平均によって求めた。

図 5-6 はパラダイム II における hyperoxia 及び normoxia における平均 BOLD 信号応答曲線を示した (n=8)。平均値で見た場合、hyperoxia の最大信号変化率は normoxia と比べ、約 13 % 増加した。さらに、ピーク時間はおよそ 0.2 秒早くなった。

図 5-7-A はパラダイム II における normoxia 及び hyperoxia におけるピーク値を被験者ごとに比較したものである。全被験者の平均ピーク値で比較したところ normoxia (6.9 ± 1.9 %) に比べ、hyperoxia (7.8 ± 1.7 %) で高値を示した。図 5-7-B は normoxia 及び hyperoxia でピーク時間を比較したものである。平均ピーク時間は、normoxia (5.3 ± 0.5 秒) に比べ、hyperoxia (5.1 ± 0.4 秒) で早くなった。

図 5-8 はパラダイム II における典型的な賦活画像を示したものである。賦活領域は主として一次視覚野に見られた。賦活ピクセル数は normoxia に比べ hyperoxia で高い値を示した。

図 5-9 はパラダイム II における各被験者 (n=8) ごとの賦活ピクセル数を hyperoxia 及び normoxia で比較したものである。平均値で比較した場合、賦活ピクセル数は normoxia (110 ± 77 pixels) に比べ、hyperoxia (133 ± 79 pixels) で 21 % の増加を示した (n=8)。

考察

本章で我々は、①安静時に hyperoxia が BOLD 信号強度を増加させたこと、②ブロック・パラダイムにおいて脳賦活時の平均信号強度と平均賦活ピクセル数が hyperoxia 下で増大したこと、③事象関連パラダイムにおいて脳賦活時の平均ピーク値と平均賦活ピクセル数が hyperoxia 下で増加したこと、④事象関連パラダイムにおいて脳賦活時のピーク時間が normoxia に比べ hyperoxia で短縮したことを示した。

安静時酸素負荷による BOLD 信号上昇の原因

Berthezene らは安静時において hyperoxia が FLASH シーケンスで撮像した T2*強調画像の信号強度を約 3 % 増大させたことを報告している[64]。また、このとき T1 強調画

像の信号強度は変わらなかったとする。Kwong らは BOLD 信号強度の上昇が CSF 起因の T1 信号変化によるものか、あるいは T2*強調画像の信号変化によるものかを検討した[68]。T1 の影響を排除したシーケンスを用いて実験を行った結果、酸素負荷時の BOLD 信号強度の上昇は脳組織における T2*信号に起因することを確認した。Kennan らは造影剤を用いたラット実験で脳血液量と磁化率効果を hyperoxia 及び hypoxia 下で求め、hyperoxia は組織中の局所酸素化状態を作り出していることを示した[69]。

しかし、もしヘモグロビンが酸素飽和状態になったとしたら、血漿中の溶存酸素は増加するはずである。これが BOLD 信号に対し付加的な信号上昇をもたらしている可能性がある。Berkowitz らは呼気中の酸素濃度を変化させウサギの硝子液中の溶存酸素量を変化させた[70]。硝子液中には血液は含まれないため、この結果は脳血流量、脳血液量、ヘモグロビン含有酸素量に左右されることはない。報告によればコントラストの変化は動脈血中酸素分圧 200 mmHg (50 %酸素吸入とほぼ同程度) において組織含有酸素分圧と関連していたとする。一方、動脈血中酸素分圧が 350mm 以上 (100 %酸素吸入にほぼ相当) になると酸素の血漿中への溶存が始まったとする。我々の実験は動脈採血を行っていないが、解放マスクで 100 %酸素負荷を行ったときに動脈血中酸素分圧が 350 mmHg 以上になることは考えにくい。加えて我々の測定した動脈血中酸素分圧は 96~98 %といずれも飽和状態に達していなかった。従って、安静状態における酸素負荷によるコントラストの上昇は血漿中の溶存酸素によるものとは考えにくく、むしろ酸化ヘモグロビン量の増加 (これは単位体積中の還元ヘモグロビンの減少を意味する) によるものと考えられる。

賦活時 BOLD 信号上昇の理由 (パラダイム I)

分離された赤血球では R2 と R2*の緩和率は還元ヘモグロビン量に比例することが知られている[71]。しかし、インビボ測定に関して hemodynamic 応答と BOLD 信号応答との関係は未だに解明されていない。賦活時の生理学的パラメータと BOLD 信号変化との関係についての一般的な説明は次のようなものである[72]。神経活動の増大は対応する領域の脳血流量の増加を引き起こすが、この時の酸素摂取率の増加は相対的に小さい。結果とし

て毛細血管及び静脈における還元ヘモグロビン濃度は相対的に低下する。これが T2*及び T2 緩和時間の延長を招き、従って T2*及び T2 強調画像における信号強度の上昇をもたらす。

同一被験者の各トライアル間では物理的状況(マシン状況、収集条件、チューニング等)、及び被験者のポジショニング(頭部の位置、スライス位置、血管の走行、分布等)はほぼ同じと考えられる。従って、賦活時の BOLD 信号変化に影響を与える可能性があるパラメータは脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量等の生理学的な指標と考えられる。Kanno らは PET 実験でフリッカー刺激を用いて脳血流量の測定を行ったところ、ヒト一次視覚野における局所脳血流量は normoxia で 15 %の増加、hyperoxia で 25 %の増加を示したとする[65]。Mandeville らはラット前脚を電気刺激し、造影剤を用いて脳血液量を測定したところ 24 %の増加を示したとする[73]。Hoge らはヒト一次視覚野に対し段階的視覚刺激を行ったところ脳血流量と脳酸素代謝量との比はほぼ 2:1 であったと報告している[74]。各々の数値に関しては議論のあるところと思われるが、少なくとも、脳賦活時に、①脳血流量の増加率が normoxia に比べて hyperoxia で大きく、かつ、②脳血流量が増加するとき脳血液量及び脳酸素代謝量も増加する、と考えられる。しかし、脳血液量及び脳酸素代謝量の増加は BOLD 信号の減少を招くことから、hyperoxia 下での BOLD 信号増加は脳血流量が脳血液量及び脳酸素代謝量を上回る増加を示した結果と考えられる。

本実験では、採血を行っていないために、動脈血中の二酸化炭素ガス分圧は測定していない。ただし、呼気二酸化炭素分圧は動脈血中二酸化炭素分圧と相関があると考えられており、呼気二酸化炭素分圧が低下するという本実験結果からは、むしろ、脳血流量の低下が予期される。これに反し、脳血流増加が示されたことから、予想される全脳血流量の低下をうち消す、賦活に伴う局所脳血流量増加が観察されたと考えている。

事象関連パラダイムにおけるピーク値

事象関連パラダイムの結果、①安静時に hyperoxia が BOLD 信号強度を増強し、②視覚刺激に対するピーク値が normoxia に比べ、hyperoxia で増加することが観察されたが、

これは前述のブロック・パラダイムを用いた観察と一致する[75]。

ところが、ブロック・パラダイム (normoxia = 5.4 %, hyperoxia = 5.7 %) と事象関連パラダイム (normoxia = 6.9 %, hyperoxia = 7.8 %) の間には、信号変化率 (ピーク値) 及び信号変化率 (ピーク値) の相対増加率に違いがある。違いが生じた理由として、次の2つの可能性が考えられる。一つは刺激開始時の神経活動の一時的な増加 (neuronal “bursting”) [76]である。我々は、事象関連 BOLD 応答は neuronal bursting の大きさに強く左右されることを第4章で観察した[77]。一方、ブロック・パラダイムによる信号変化率は20秒間の BOLD 信号応答の平均値より算出した値であり、主として steady-state 状態を反映している。BOLD 信号応答は刺激開始直後に一過性のピークを示すことから、事象関連パラダイムにおけるピーク値はこれを反映したものと考えられる。第二の可能性は、関心領域の選択方法の違いである。ブロック・パラダイムのタイムコースは一次視野中の全賦活ピクセルの平均信号強度曲線であるのに対して、事象関連パラダイムのタイムコースは一次視野中の最大 Z 値を示したピクセルの信号強度曲線である。このことは、ブロック・パラダイムにおける賦活ピクセルが事象関連パラダイムにおける賦活ピクセルよりも有意差の小さいピクセルを多く含んでいることを意味する。この結果、信号変化率も低下した可能性がある。

hyperoxia でピーク時間が早くなる理由

我々は視覚刺激時の事象関連応答におけるピーク時間が normoxia に比べ hyperoxia で短縮されたことを示した。同様な報告はレーザードップラー血流計を用いたラット実験で共同研究者の松浦らが行っている[67]。彼らは、①脳血流量の相対的増加率は hyperoxia が normoxia よりも 6.5 %大きかったこと、②刺激時のフィールド電位が normoxia と hyperoxia で変化しなかったにもかかわらず、脳血流量の立ち上がり時間 (rise time) が normoxia に比べ hyperoxia で約 0.15 秒短かった、ことを示した。我々のサンプリング時間 (2 秒) はレーザードップラー血流計 (0.03 秒) と比べ粗いため、正確な立ち上がり時間を求めることはできないが、事象関連 BOLD 信号応答のピーク時間が短縮したという我々

の結果は、hyperoxia で hemodynamic 応答がより早まるという同一傾向を観察したものと考える。

hyperoxia が brain hemodynamics に与える可能性のあるメカニズム

脳賦活時に神経活動—hemodynamics 応答のカップリング関係に影響を与えるメカニズムとして主に 2 種類が考えられている。1 つは近年になり関心が集まってきた神経学的メカニズム説である[82]。ところが、この説に関しては hyperoxia 時にフィールド電位が変化しなかった[67]という松浦の実験結果を踏まえた場合、本実験結果を説明することは難しい。他方、介在物質 (mediator) が関与するという説が以前より提唱されている。候補にはプロトン[78]、アデノシン[79]、カリウム[80]、一酸化窒素 (nitric oxide、NO) [81] 等が挙げられている。酸素もまた直接的な介在作用として血中酸素分圧低下時に脳血流を上昇させる働きをされると考えられている。ただし、もし酸素が hyperoxia の状態でも直接的な介在物質として作用するならば、本実験結果 (100%酸素負荷に対して 5.6%程度の信号増加) はその効果が小さすぎると考えられる。従って、高血中酸素分圧下で脳血流が上昇するという今回の結果は、むしろ上記介在物質に対し間接的な影響を与えたと解釈する方が妥当ではないかと考えている。加えて、hyperoxia がピーク時間をさらに短くしたという結果からは、可能性のある介在物質の特性として hemodynamics に作用するまでの時間がきわめて短いという特徴を持つことが必要となる。この場合、候補としては、ミリ秒単位での作用効果を持つカリウム、NO 等が挙げられる。

本章で我々は hyperoxia がヒト一次視覚野において脳賦活時にコントラスト強調効果及び hemodynamic 応答を促進する効果を持つことを示した。また、この事実は、酸素が神経活動—hemodynamic 応答間のカップリング・メカニズムに間接的に影響を与えた可能性を示唆したものと考える。

結論

本研究は、脳神経活動と brain hemodynamics との関係について検討することを目的とした。脳神経活動と BOLD 信号応答との関係について検討を行ったところ、異なるコントロール・パターンに対応する変化が VEP 上で観察され、さらに、この VEP の神経活動量と BOLD 信号応答量とは良好に相関した。一方、刺激頻度、空間周波数、刺激時間を変化させ、対応する BOLD 信号応答特性を検討したところ、応答特性は視覚神経系に特有な性質を反映することが示唆された。すなわち、刺激頻度、空間周波数は異なる視覚伝達系を刺激し、この組み合わせにより、異なる BOLD 応答特性を生じると考えられた。また、刺激に対する視覚神経細胞の非線形的応答特性が BOLD 信号応答の非線形性を生じる原因であることが推測された。以上より、BOLD 信号応答は神経活動ときわめて強い相関関係を持つことが示唆された。

次に、hemodynamics 各パラメータの相互関係を検討した。この結果、BOLD 信号応答と血流信号応答はほぼ同等の応答特性を持つことが確認された。また、連続刺激時の BOLD 信号応答を測定したところ、5 分程度の刺激期間中、脳酸素代謝量、脳血液量は変化しないことがわかった。

最後に、神経活動—hemodynamics のカップリング関係に酸素が関与している可能性を検討した。この結果、酸素が化学的介在物質に作用し、結果として神経活動—hemodynamics 間のカップリング関係に影響を与える可能性が示唆された。また、この場合の化学的介在物質として、hemodynamics に対する作用時間が短い性質を有するカリウム、NO 等が候補として考えられた。

謝辞

本研究に際し、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました東北大学医学部教授山田章吾先生、秋
田県立脳血管研究センター副研究局長菅野巖先生、並びに秋田県立脳血管研究センター前
所長上村和夫先生に謹んで御礼を申し上げます。

また、本研究に際しご協力をいただいた科学技術振興事業団秋田研究室の Jeff Kershaw、
Xiaojing Zhang、藤田英明、松浦哲也、関千江の各研究員、及び、データ収集にご協力を
いただいた秋田県立脳血管研究センター放射線科の柏倉明美、豊島英仁、田村元の各氏に
感謝を申し上げます。

fMRI 刺激装置、VEP 装置の製作にご協力をいただいた神戸市立高等工業専門学校電気
科助教授山本誠一先生、並びに、視覚生理学に関し貴重なご助言をいただいた吉田眼科ク
リニック院長吉田希望先生にお礼を申し上げます。

最後に、データ収集及び解析にご協力いただいた秋田大学大学院、佐々木大三、春日貴
志、桃沢真一の各氏に感謝を申し上げます。

引用文献

- [1] Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 9868-9872
- [2] Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM and Ugurbil K (1993) Function brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* **64**, 803-812
- [3] Roy C and Sherrington C (1890) On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.* **11**, 85-108
- [4] Fox PT and Raichle ME (1984) Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex demonstrated by positron emission tomography. *J. Neurophysiol.* **51**, 1109-1120
- [5] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H, Brady TJ and Rosen BR (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 5675-5679
- [6] Thomas CG and Menon RS (1998) Amplitude response and stimulus presentation frequency response of human primary visual cortex using BOLD EPI at 4 T. *Magn. Reson. Med.* **40**, 203-209
- [7] Zhu XH, Kim SG, Andersen P, Ogawa S, Ugurbil K and Chen W (1998) Simultaneous oxygenation and perfusion imaging study of functional activity in primary visual cortex at different visual stimulation frequency: quantitative correlation between BOLD and CBF changes. *Magn. Reson. Med.* **40**, 703-711
- [8] Strupp JP (1996) Stimulate: A GUI based fMRI analysis software package.

Neuroimage 3, abstract p607

- [9] Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC and Hyde JS (1993) Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Reson. Med.* 30, 161-173
- [10] Regan D (1977) Steady-state evoked potentials. *J. Opt. Soc. Am.* 67, 1475-1489
- [11] Wurtz RH and Kandel ER (2000) Central visual pathways. *Principles of Neural Science*, pp523-547, edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, McGraw-Hill.
- [12] Rosen BR, Buckner RL and Dale AM (1998) Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 773-780
- [13] Dale AM and Buckner RL (1997) Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum. Brain. Mapp.* 5, 329-340
- [14] Boynton GM, Engel SA, Glover GH and Heeger DJ (1996) Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. Neurosci.* 16, 4207-4221
- [15] Vazquez AL and Noll DC (1998) Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage* 7, 108-118
- [16] Robson MD, Dorosz JL and Gore JC (1998) Measurements of the temporal fMRI response of the human auditory cortex to trains of tones. *Neuroimage* 7, 185-198
- [17] Glover GH (1999) Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* 9, 416-429
- [18] Holmes A, Poline JB and Friston KJ. (1997) Characterising brain images with the general linear model. *Human Brain Function*, pp 59-84, edited by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, Academic Press.
- [19] Poline JB, Holmes A, Worsley K and Friston KJ. (1997) Making statistical inferences. *Human Brain Function*, pp 85-106, edited by Frackowiak RSJ,

- Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, Academic Press.
- [20] Krüger G, Fransson P, Merboldt K-D and Frahm J (1999) Does stimulus quality affect the physiologic MRI responses to brief visual activation? *Neuroreport* 10, 1277-1281
 - [21] Josephs O, Turner R and Friston KJ (1997) Event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 5, 243-248
 - [22] Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH and Pfefferbaum A (1997) Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 8, 3029-3037.
 - [23] Büchel C, Morris J, Dolan RJ and Friston KJ (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20, 947-957
 - [24] Miller KL, Luh WM, Liu TT, Martinez A, Obata T, Wong EC, Frank LR and Buxton RB (2000) Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. *Proc of the 8th Annual Meeting of ISMRM*, abstract p500
 - [25] Schiller PH and Logothetis NK (1990) The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system. *Trends Neurosci.* 13, 392-398
 - [26] Fox PT and Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 1140-1144
 - [27] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA and Dence C (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462-464
 - [28] Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C and Shulman R (1991) Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 88, 5829-31
 - [29] Pellerin L and Magistretti PJ (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates

- aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **91**, 10625-10629
- [30] Buxton RB and Frank LR (1997) A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neuronal stimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **17**, 64-72
- [31] Frahm J, Krüger G, Merboldt K-D and Kleinschmidt A (1996) Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn. Reson. Med.* **35**, 143-148
- [32] Bandettini PA, Davis TL, Kwong KK, Fox PT, Jiang A, Baker JR, Belliveau JW, Weisskoff RM and Rosen BR (1995) FMRI and PET demonstrate sustained blood oxygenation and flow enhancement during extended visual stimulation durations. Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine 3rd meeting, abstract p453
- [33] Bandettini PA, Kwong KK, Wong EC, Tootell RB and Rosen BR (1996) Direct R2* measurements and flow insensitive T2*-weighted studies indicate a sustained elevation of blood oxygenation during long term activation. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 4th meeting, abstract p1883
- [34] Krüger G, Kleinschmidt A and Frahm J (1996) Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. *Magn. Reson. Med.* **35**, 797-800
- [35] Kim SG (1995) Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: Application to functional mapping. *Magn Reson Med.* **34**, 293-301
- [36] Jueptner M and Weiller C (1995) Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* **2**,

- [37] Roland PE, Eriksson L, Stone-Elander S and Widen L (1987) Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? *J. Neurosci.* **7**, 2373-2389
- [38] Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA and Rosen BR (1995) MR perfusion studies with T_1 -weighted echo planar imaging. *Magn. Reson. Med.* **34**, 878-887
- [39] Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM and Warach S (1994) Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targetting with alternating radio frequency. *Radiology* **192**, 513-520
- [40] Kim SG and Tsekos NV (1997) Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (Fair) technique: Application to functional brain imaging. *Magn. Reson. Med.* **37**, 425-435
- [41] Kim SG and Ugurbil K (1997) Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: Estimation of relative oxygen consumption change. *Magn. Reson. Med.* **38**, 59-65
- [42] Tsekos NV, Zhang F, Merkle H, Nagayama M, Iadecola C and Kim SG (1998) Quantitative measurements of cerebral blood flow in rats using the FAIR technique: Correlation with previous iodoantipyrine autoradiographic studies. *Magn. Reson. Med.* **39**, 564-573
- [43] Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC and Phelps ME (1991) Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J. Neurophysiol.* **66**, 735-743
- [44] Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ and Frackowiak RS (1991) Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J. Neurophysiol.* **65**, 1392-1401

- [45] Iadecola C and Xu X (1994) Nitro-L-arginine attenuates hypercapnic cerebrovasodilation without affecting cerebral metabolism. *Am. J. Physiol.* **266**, R518-R525.
- [46] Morii S, Ngai AC, Ko KR and Winn HR (1986) A venous outflow method for continuously monitoring cerebral blood flow in the rat. *Am. J. Physiol.* **250**, H304-H312
- [47] Shockley RP and LaManna JC (1988) Determination of rat cerebral cortical blood volume changes by capillary mean transit time analysis during hypoxia, hypercapnia and hyperventilation. *Brain Res.* **454**, 170-178
- [48] 柏倉明美、柏倉健一、豊嶋英仁、藤田英明、Ardekani BA、Kershaw J、松浦哲也、関千江、菅野巖、岡本淳、滝沢修 (1997) FAIR 法を用いた脳血流測定. *日磁医誌* **17**, supplement 190
- [49] 板垣博幸、小野寺由香里、岡島健一、山本悦治、小泉英明 (1997) 位相空間分割 Echo Planar 法 (EPI) を用いる脳機能計測. *日本臨床* **55**, 1666-1669
- [50] Ye FQ, Smith AM, Yang Y, Duyn J, Mattay VS, Ruttimann UE, Frank JA, Weinberger DR and McLaughlin AC (1997) Quantitation of regional cerebral blood flow increases during motor activation: A steady-state arterial spin tagging study. *Neuroimage* **6**, 104-112
- [51] Raichle ME (1998) Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 765-772
- [52] Hillyard SA and Anllo-Vento L (1998) Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 781-787
- [53] Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S and Pike GB (1999) Stimulus-dependent BOLD and perfusion dynamics in human V1. *Neuroimage* **9**, 573-585
- [54] Malonek D and Grinvald A (1996) Interactions between electrical activity and

- cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 272, 551-554
- [55] Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P and Ugurbil K (1995) BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn. Reson. Med.* 33, 453-459
- [56] Hu X, Le TH and Ugurbil K. (1997) Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn. Reson. Med.* 37, 877-884
- [57] Buxton RB, Wong EC and Frank LR (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn. Reson. Med.* 39, 855-864
- [58] Mandeville JB, Marota JJ, Ayata C, Moskowitz MA, Weisskoff RM and Rosen BR (1999) MRI measurement of the temporal evolution of relative CMRO(2) during rat forepaw stimulation. *Magn Reson Med* 42, 944-951
- [59] Krüger G, Kastrup A, Takahashi A and Glover GH (1999) Simultaneous monitoring of dynamic changes in cerebral blood flow and oxygenation during sustained activation of the human visual cortex. *Neuroreport* 10 2939-2943
- [60] Raichle ME (1987) The nervous system V: Higher Function of the Brain. *Handbook of Physiology*, pp643-674, edited by Plum F, Am. Physiol. Soc.
- [61] Villringer A and Dirnagl U (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 7, 240-276
- [62] Karczmar GS, River JN, Li J, Vijayakumar S, Goldman Z and Lewis MZ (1994) Effects of hyperoxia on T2* and resonance frequency weighted magnetic resonance images of rodent tumours. *NMR Biomed.* 7, 3-11

- [63] Kuperman VYu, River JN, Lewis MZ, Lubich LM and Karczmar GS (1995)
Changes in T2*-weighted images during hyperoxia differentiate tumors from
normal tissue. *Magn. Reson. Med.* **33**, 318-325
- [64] Berthezene Y, Tournut P, Turjman F, N'Gbesso R, Falise B and Froment JC (1995)
Inhaled oxygen: a brain MR contrast agent? *Am. J. Neuroradiol.* **16**, 2010-2012
- [65] Kanno I, Fujita H and Hatazawa J. (1996) Enhancement of CBF response for V1
stimuli during hyperoxia: behavior of oxygen in neuronal activation revised. *J.*
Cereb. Blood Flow Metab. **17**, abstract p646
- [66] Kashikura K, Kashikura A, Tamura H, Ardekani BA, Matsuura T, Fujita H and
Kanno I (1999) Hyperoxia increases hemodynamic response in human visual
cortex. *Neuroimage* **9**, abstract p300
- [67] Matsuura T, Fujita H, Kashikura K and Kanno I (2000) Modulation of evoked
cerebral blood flow under excessive blood supply and hyperoxic conditions. *Jpn. J.*
Physiol. **50**, 115-123
- [68] Kwong KK, Weisskoff RM, Edminster WB, Xiong J, Moore J, Mandeville JB and
Rosen BR (1997) Brain MR T2 weighted signal change with oxygen inhalation.
Neuroimage **5**, abstract p31
- [69] Kennan RP, Scanley BE and Gore JC (1997) Physiologic basis for BOLD MR
signal changes due to hypoxia/hyperoxia: separation of blood volume and
magnetic susceptibility effects. *Magn. Reson. Med.* **37**, 953-956
- [70] Berkowitz BA (1997) Role of dissolved plasma oxygen in hyperoxia-induced
contrast. *Magn. Reson. Imaging* **15**, 123-126
- [71] Brooks RA, Brunetti A, Alger JR and Di Chiro G (1989) On the origin of
paramagnetic inhomogeneity effects in blood. *Magn. Reson. Med.* **12**, 241-248
- [72] Menon RS, Kim S-G, Hu X, Ogawa S and Ugurbil K (1995) Functional MR
imaging using the BOLD approach: Field strength and sequence issues.

Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: Applications to Functional MRI, pp327-334, edited by Le Bihan D, Raven Press.

- [73] Mandeville JB, Marota JJ, Kosofsky BE, Keltner JR, Weissleder R, Rosen BR and Weisskoff RM (1998) Dynamic functional imaging of relative cerebral blood volume during rat forepaw stimulation. *Magn. Reson. Med.* **39**, 615-624
- [74] Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S and Pike GB (1999) Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 9403-9408
- [75] Kashikura K, Kershaw J, Kashikura A, Matsuura T and Kanno I (2000) Hyperoxia Enhanced Activation-Induced Hemodynamic Response in Human V1: An fMRI study. *Neuroreport* **11**, 903-906
- [76] Bandettini PA and Cox RW. (2000) Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment. *Magn. Reson. Med.* **43**, 540-548
- [77] Kashikura K, Yamamoto S, Zhang X, Kershaw J and Kanno I (2000) Comparison of Temporal Characteristics Between Event-Related BOLD Response and Event-Related Potentials to Checkerboard Stimulation in Human V1. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* abstract p503
- [78] Chesler M and Kraig RP (1987) Intracellular pH of astrocytes increases rapidly with cortical stimulation. *Am. J. Physiol.* **253**, R666-70
- [79] Dirnagl U, Niwa K, Lindauer U and Villringer A (1994) Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *Am. J. Physiol.* **267**, H296-301
- [80] Paulson OB and Newman EA (1987) Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science* **237**, 896-898
- [81] Akgoren N, Fabricius M and Lauritzen M (1994) Importance of nitric oxide for

local increases of blood flow in rat cerebellar cortex during electrical stimulation.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 91, 5903-5907

- [82] Lou HC, Edvinsson L, and MacKenzie ET (1987) The concept of coupling blood flow to brain function: revision required? Ann. Neurol. 22, 289-297

図の説明

図 1-1 : 刺激頻度 vs. 信号変化率 ($n=11$)。4 Hz から 14 Hz までの各刺激頻度に対応する平均信号変化率を示した。平均信号変化率に明らかなピークは観察されなかった。

図 1-2 : 刺激頻度 vs. 賦活ピクセル数 ($n=11$)。6 Hz から 10 Hz にかけて賦活ピクセル数は増加し、10~12 Hz で弱いピークを示した。

図 1-3 : 刺激パターン vs. 信号変化率 ($n=13$)。本図より、a) 提示された刺激パターンの空間周波数が高くなるほど信号変化率が上昇すること、及び、b) フリッカー刺激で刺激頻度依存性が見られるにもかかわらず、チェッカーボード刺激では確認されないことがわかる。

図 1-4 : 刺激パターン vs. 賦活ピクセル数 ($n=13$)。本図より、a) 提示された刺激パターンの空間周波数が高くなるほど賦活ピクセル数が増加すること、b) 4 Hz から 8 Hz にかけて信号変化率は上昇し、かつ 8 Hz から 12 Hz でもわずかに増加することがわかる。

図 2-1 : 短時間刺激時のタイムコース ($n=8$)。ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は刺激時間が延長するに従い増加することがわかる。

図 2-2 : 刺激時間 vs. ピーク値及びカーブ面積 (A)、刺激時間 vs. カーブ幅及びピーク時間 (B)、刺激時間 vs. 賦活ピクセル数 (C) ($n=8$)

図 2-3 : グループ解析による賦活画像 ($n=8$)。図 2-2-C に対応した賦活画像を示している。

図 2-4 : 予測応答曲線 vs. 実測応答曲線 ($n=8$)。左のコラムは 1 秒刺激で得られた BOLD 信号応答から 2、3、4、6 秒の応答曲線を予測し、これを 2、3、4、6 秒の実測応答曲線と比較した結果を示す。真ん中のコラムは実測された 2 秒の応答曲線から 4、6 秒の予測応答曲線を作成し、これを実測応答曲線と比較した結果である。右のコラムは 3 秒の実測応答曲線から 6 秒の予測応答曲線を作成し、実測応答曲線と比較した結果である。

図 2-5 : 予測応答曲線 vs. 実測応答曲線 (n=8)。図 2-5-A は、ピーク値に関し予測応答値と実測応答値の比を求めたもの。図 2-5-B はカーブ面積に関して、予測、実測応答値の比を求めたものである。また、図 2-5-C はカーブ幅に関して両曲線を比較した結果である。

図 2-6 : 白黒及び白赤チェッカーボード刺激時のタイムコース (n=10)。色情報に関して、白黒及び白赤刺激の 118 フレームの信号強度と標準偏差を比較した。

図 2-7 : データ収集順序 vs. タームコース (n=10)。順序情報に関して、118 フレームの信号強度と標準偏差を示す。

図 3-1 : FAIR、BOLD 信号の平均タイムコース (n=6)。検定の結果、両者間に違いは見られなかった ($p=0.71$)。

図 3-2 : 賦活画像及びタイムコース例。同一ボランティアの 2 断面及びタイムコースを示した。しきい値 (cross correlation 係数=0.4) を越えたピクセルの信号変化率を 10 段階のカラーテーブルで色別表示した。FAIR 画像 (A) では 10 %を最低 (赤)、100 %を最高 (黄色) とし 10 %毎、BOLD 画像 (B) では 1 %を最低、10 %を最高とし 1 %毎に分割した。一次運動野に関心領域を設定し、得られたタイムコースを (C) に示した。なお、両グラフとも値軸は任意値である。

図 4-1 : VEP の平均タイムコース (n=6)。チェッカーボード刺激開始後の 1500 msec の間に 27 のピーク (正=14、負=13) が観察された。また、すべての被験者において最初の 3 ピーク (<200 msec) の振幅は、その後のピーク (200-1500 msec) の振幅よりも大きかった。

図 4-2 : ブロック・パラダイムにおける平均タイムコース (n=6)。“Initial-overshoot” は刺激開始 8 秒後における信号強度を最初のフレームにおける信号強度で基準化した値とした。信号変化率は、chk-chk パラダイムで 1.3 ± 0.4 %であったのに対し、white-chk パラダイムでは 2.1 ± 0.4 %であった。

図 4-3 : ブロック・パラダイムにおける賦活画像例均タイムコース (n=6)。賦活領域は主として鳥距溝 (V1) 及び、下側頭回後部 (V5) で観察された。また、平均賦活ピクセル数は white·chk において 71 ± 21 pixels、chk·chk において 50 ± 13 pixels となり、前者がやや高値を示した。

図 4-4 : 事象関連パラダイムにおける平均タイムコース (n=6)。最大信号変化率は white·chk (n=6) で 0.78 ± 0.25 %、chk·chk (n=4) では 0.43 ± 0.17 %であった。

図 4-5 : 事象関連パラダイムにおける賦活画像 (n=6)。グループ解析による賦活領域を white·chk (a) 及び chk·chk (b) に示す。

図 5-1 : 実験パラダイム。以下の順でデータ収集を行った。トライアル 1: 室内空気吸入時の視覚刺激。トライアル 2: 安静時撮影 (ただし 20 フレームから 90 フレームまでは酸素負荷)。トライアル 3: 酸素負荷時の視覚刺激。トライアル 4: 酸素負荷時の視覚刺激。トライアル 5: 室内空気吸入時の視覚刺激。なお、パラダイム I と II のトライアル内容は同一である。また、トライアル 3 と 4、1 と 5 は同じパラダイムの繰り返しである。

図 5-2 : 賦活画像例。パラダイム I における normoxia 及び hyperoxia 下での典型的な賦活画像。hyperoxia で信号変化率と賦活ピクセル数の両方とも増加していることがわかる。

図 5-3 : 安静時の BOLD 信号強度 (A)、呼気二酸化酸素分圧 (B) (n=13)。図 5-3-A は安静時の平均 BOLD 信号強度は normoxia (526 ± 41) に比べ hyperoxia (537 ± 39) で有意に増加したことを示す ($p < 0.0001$, $n = 12$)。また、図 5-3-B は呼気二酸化酸素分圧が酸素負荷の前後で有意に変化したことを示す ($p < 0.0001$, $n = 11$)。

図 5-4 : 安静時の平均信号強度 (A) 及び賦活ピクセル数 (B) (n=13)。図 5-4-A は平均信号強度が normoxia (5.4 ± 0.9) に比べ hyperoxia (5.7 ± 0.9) で有意に上昇したことを示す ($p < 0.05$, $n = 13$)。また、図 5-4-B は平均賦活ピクセル数が normoxia (168 ± 58) に比べ hyperoxia (187 ± 73) で有意に上昇したことを示す ($p < 0.05$,

n = 13)。

図 5-5 : 安静時の平均 BOLD 信号強度 (A)、呼気二酸化酸素分圧 (B) (n=8)。図 5-5-A は一次視覚野における安静時の BOLD 信号強度を示す。hyperoxia における信号強度は 529 ± 21 となり、normoxia の 523 ± 23 と比べ有意に大きかった ($p < 0.001$, $n = 8$)。図 5-5-B は呼気二酸化炭素分圧を酸素吸入前と後で比較したものである。平均呼気二酸化炭素分圧 (mmHg) は normoxia で 41.4 ± 2.9 となり、hyperoxia の 38.7 ± 3.2 と比べ有意に大きかった ($p < 0.001$, $n = 8$)。

図 5-6 : 事象関連パラダイムにおける BOLD 信号応答曲線 (n=8)。平均値で見た場合、hyperoxia の最大信号変化率は normoxia と比べ、約 13 % 増加した。さらに、ピーク時間はおよそ 0.2 秒早くなった。

図 5-7 : 事象関連応答におけるピーク値 (A)、ピーク時間 (B) の変化 (n=8)。平均ピーク値で比較したところ normoxia (6.9 ± 1.9 %) に比べ、hyperoxia (7.8 ± 1.7 %) で高値を示した。また、平均ピーク時間は、normoxia (5.3 ± 0.5 秒) に比べ、hyperoxia (5.1 ± 0.4 秒) で早くなった。

図 5-8 : 事象関連パラダイムにおける賦活画像例。賦活ピクセル数は normoxia に比べ hyperoxia で高い値を示した。

図 5-9 : 事象関連パラダイムにおける賦活ピクセル数 (n=8)。平均値で比較した場合、賦活ピクセル数は normoxia (110 ± 77 pixels) に比べ、hyperoxia (133 ± 79 pixels) で 21 % の増加を示した (n=8)。

表 3-1 : 賦活ピクセル数と信号変化率

Subject	Number of Activated Pixels			Percent Signal Changes			
	FAIR(ss**)	FAIR(fw***)	BOLD	FAIR(ss)	FAIR(fw)	BOLD	%BOLD/FAIR(fw)
1	26	13	21	2.5	53.4	6.4	12.1
2	39	19	12	2.6	39.0	5.1	13.2
3a	20	28	36	3.2	62.9	3.5	5.6
3b	31	27	36	2.7	49.0	5.2	10.6
4a*	50	23	41	3.1	61.1	3.8	6.2
4b*	16	19	32	4.4	66.3	3.8	5.7
4c*	60	22	40	4.7	52.0	4.2	8.1
5a	7	7	21	2.7	57.2	3.9	6.8
5b	33	6	26	3.2	45.0	5.0	11.0
6	20	15	36	3.0	48.9	4.9	10.0
Mean ± SD	30.2 ± 16.1	17.9 ± 7.6	30.1 ± 9.6	3.2 ± 0.8	53.5 ± 8.5	4.6 ± 0.9	8.9 ± 2.8

*a,b,c, slice-position
**ss, slice-selective
*** fw, flow-weighted

FAIR シーケンスでは 2 種類の画像 (slice-selective (ss) 画像及び non-slice-selective (ns) 画像) を撮影し、これを減算することにより脳血流画像 (flow-weighted (fw) 画像) を得る。この表では、ss 画像、fw 画像及び BOLD 画像における賦活ピクセル数と信号変化率を比較している。なお、fw 画像の平均信号変化率は 54% となり、過去報告された PET とほぼ同等であった。

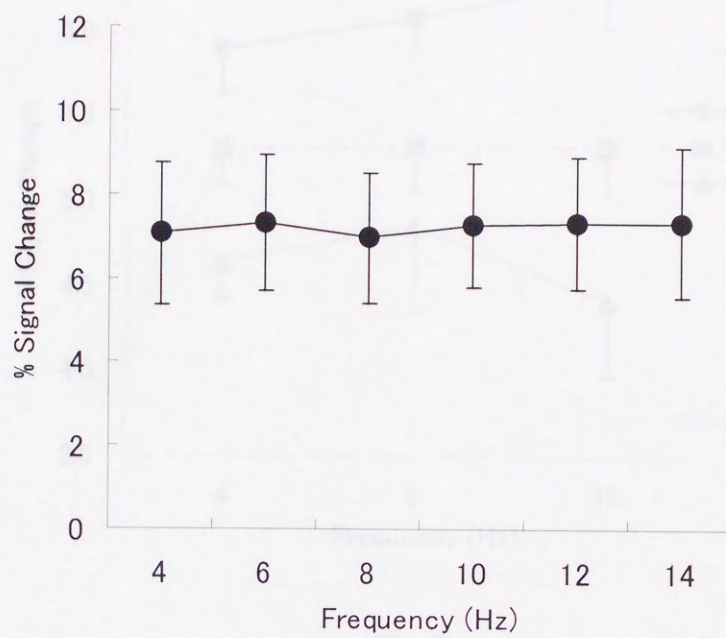


图 1-1

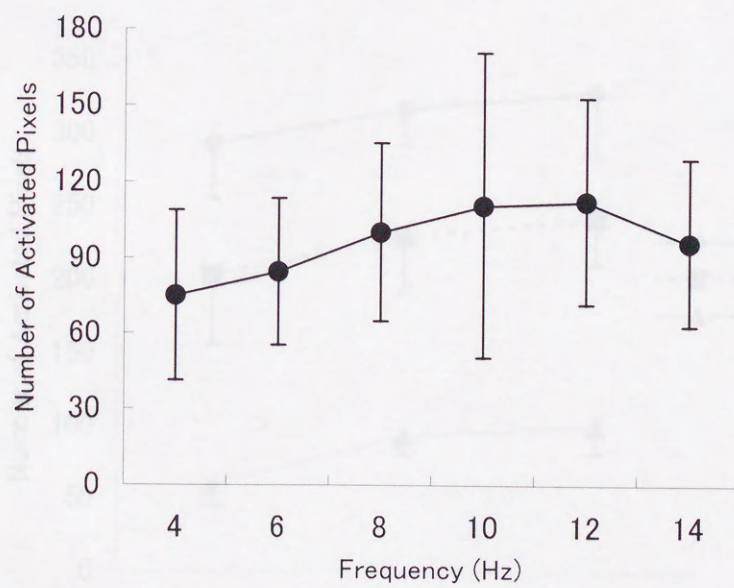


图 1-2

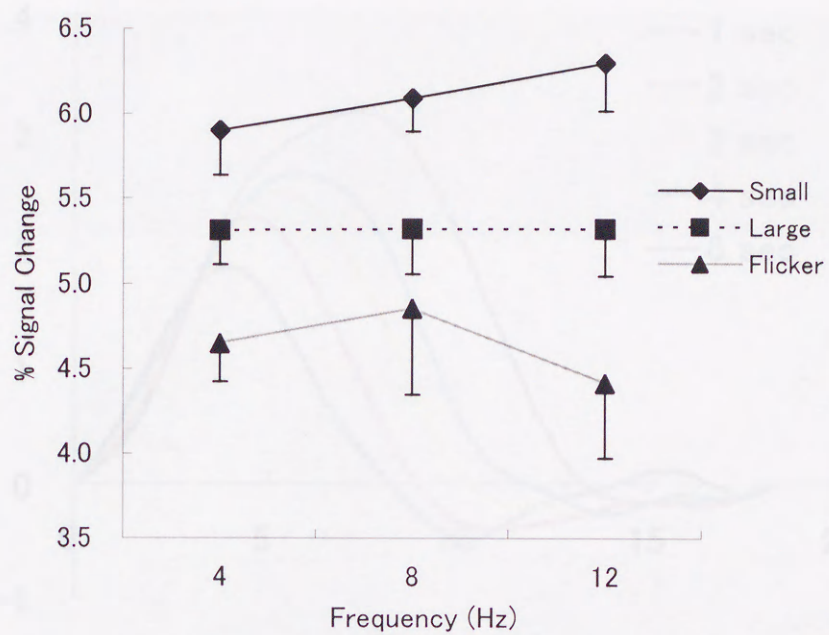


图 1-3

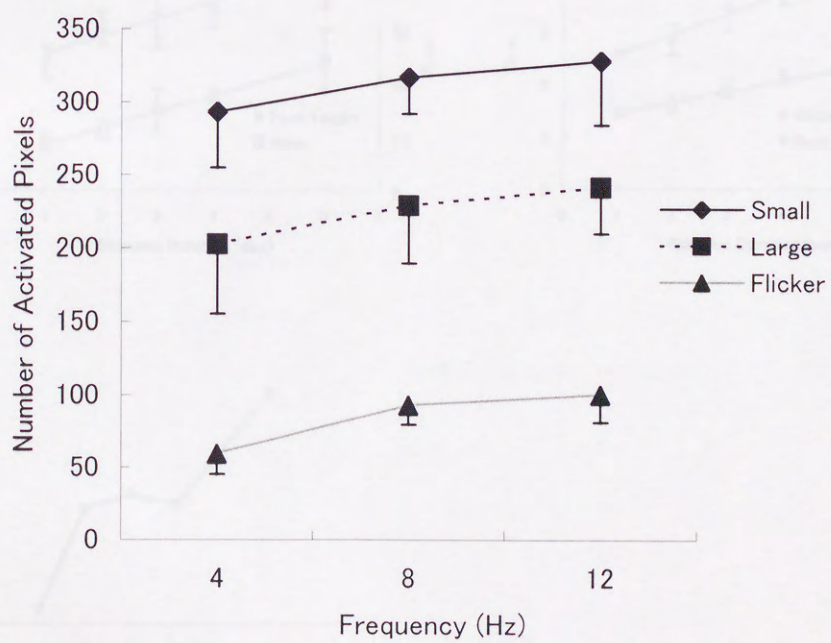


图 1-4

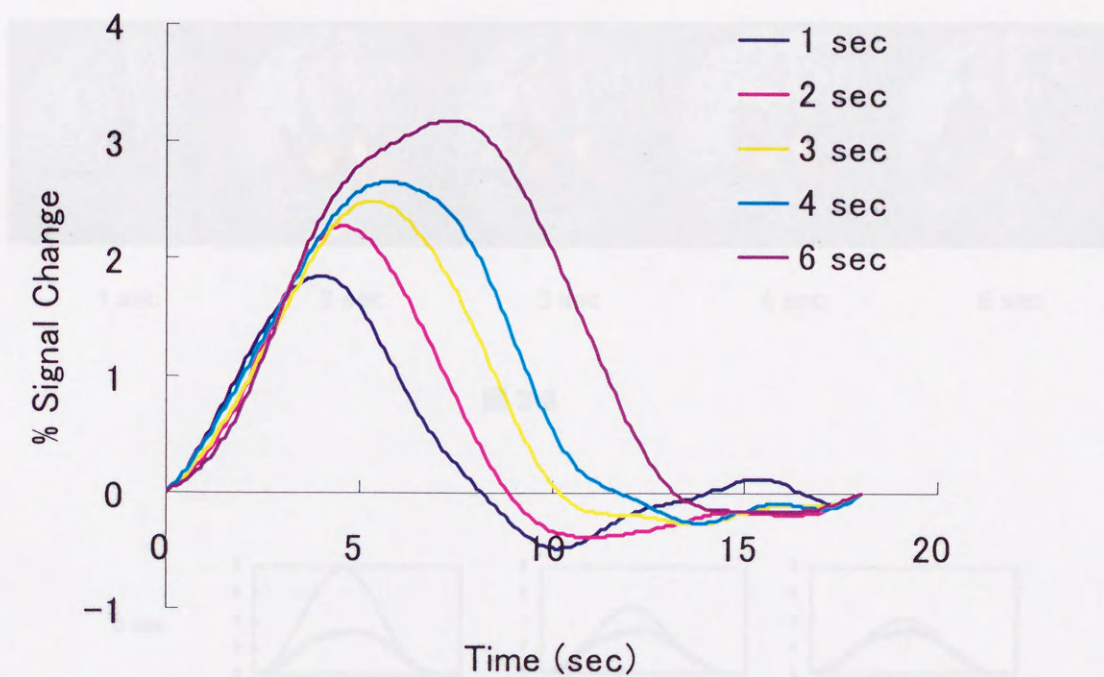


图 2-1

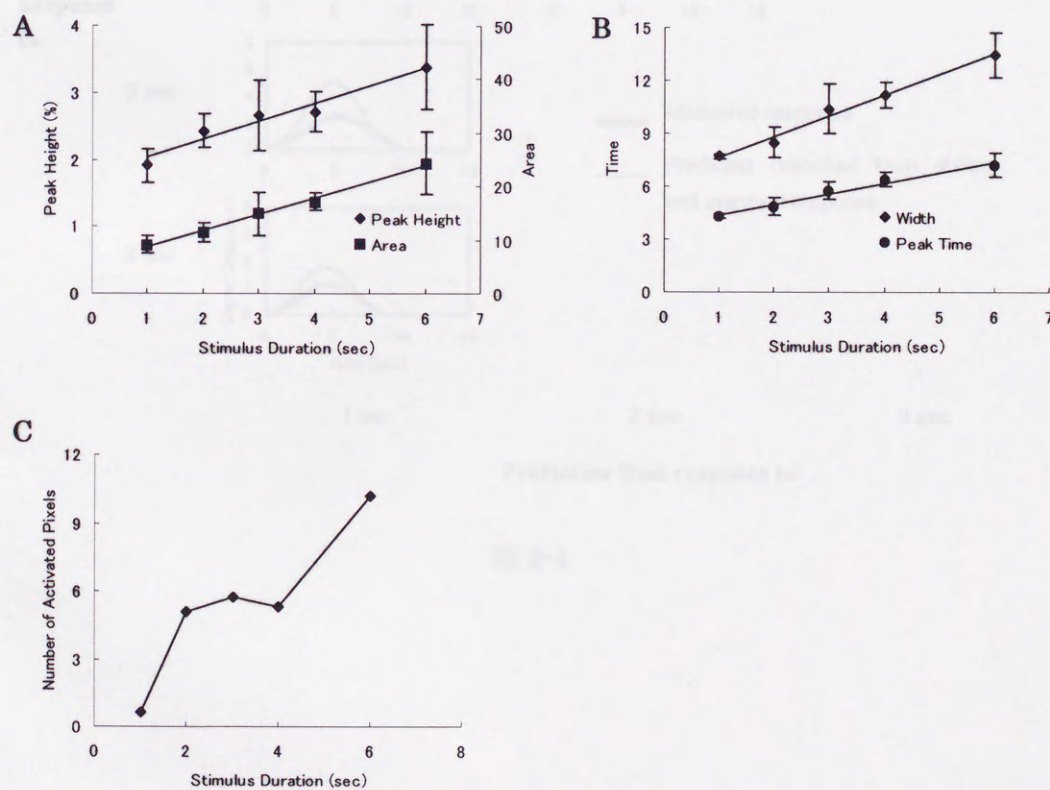
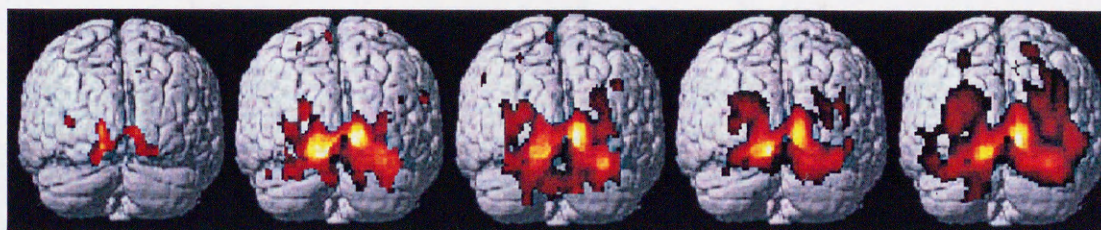


图 2-2



1 sec

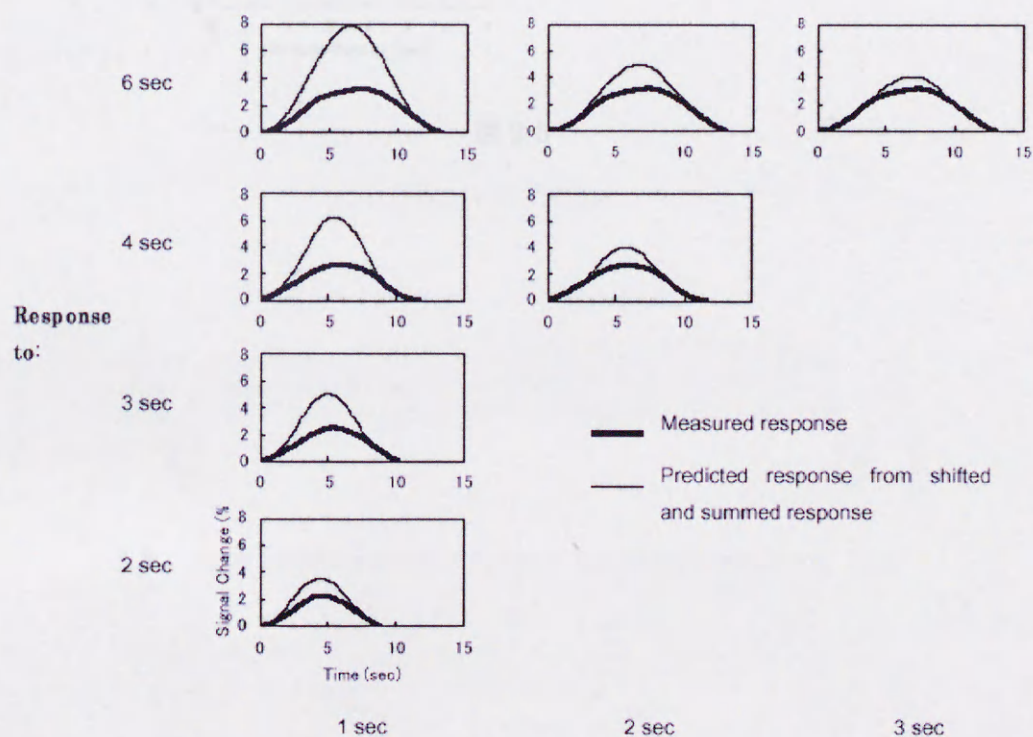
2 sec

3 sec

4 sec

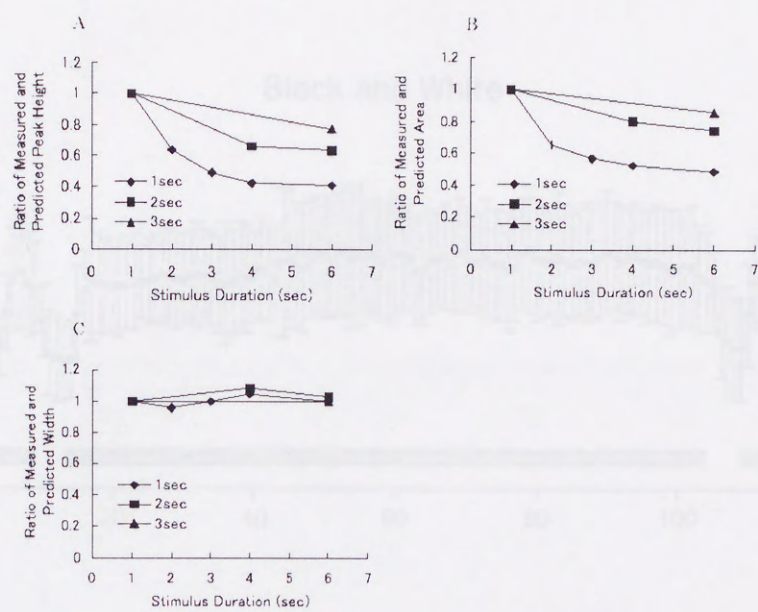
6 sec

图 2-3



Prediction from response to:

图 2-4



☒ 2-5

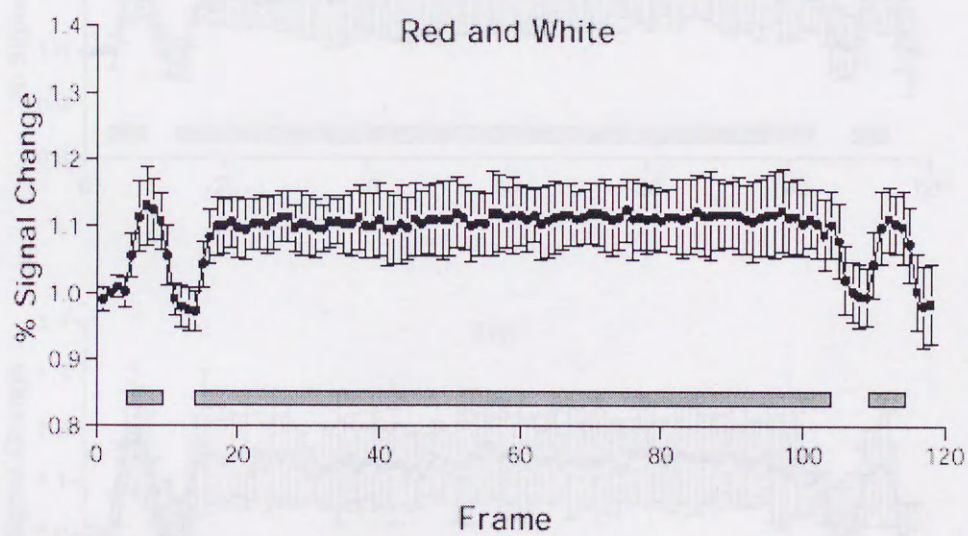
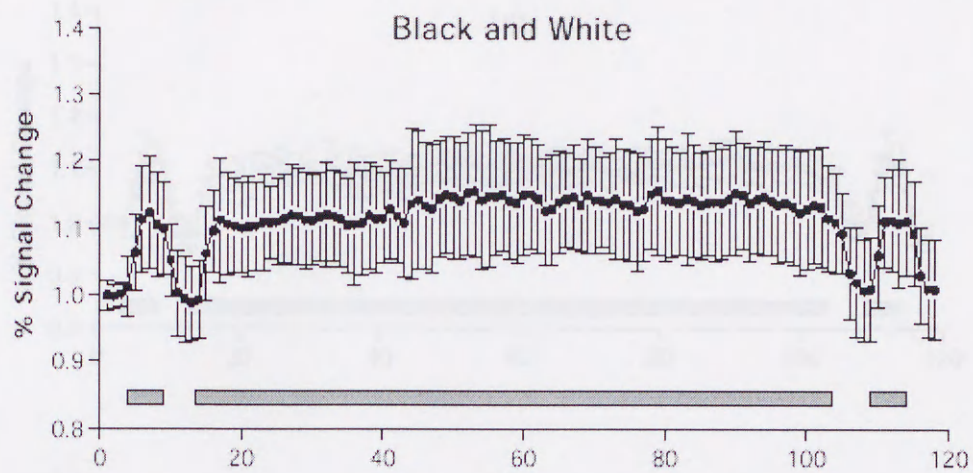
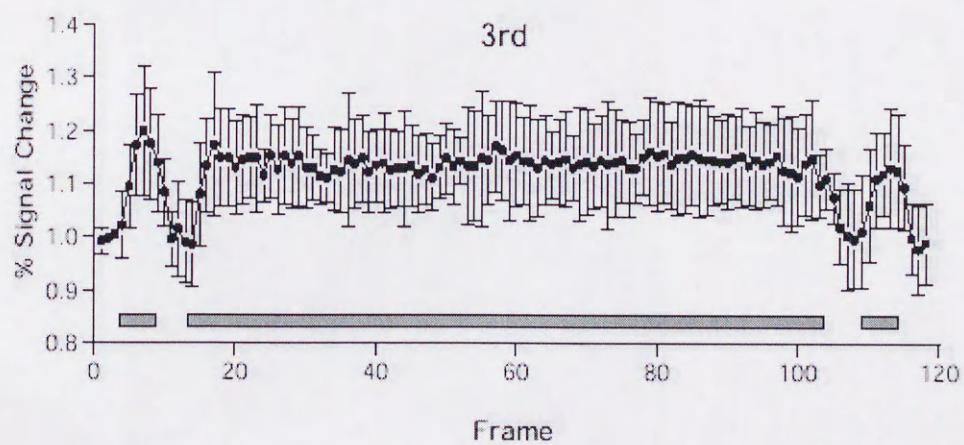
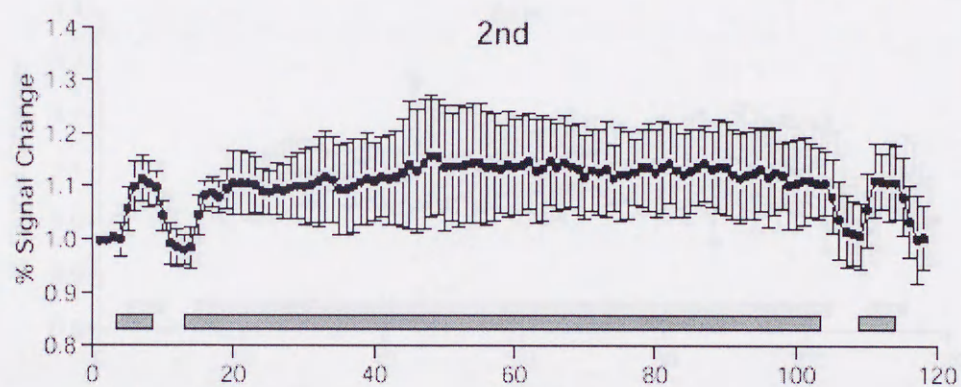
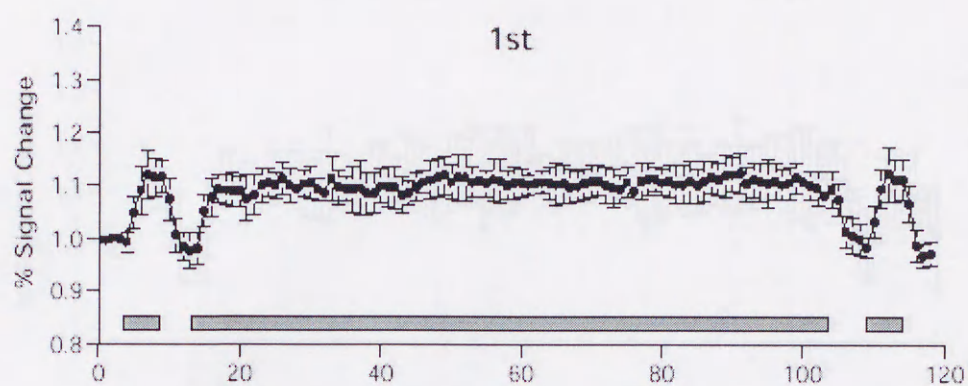


图 2-6



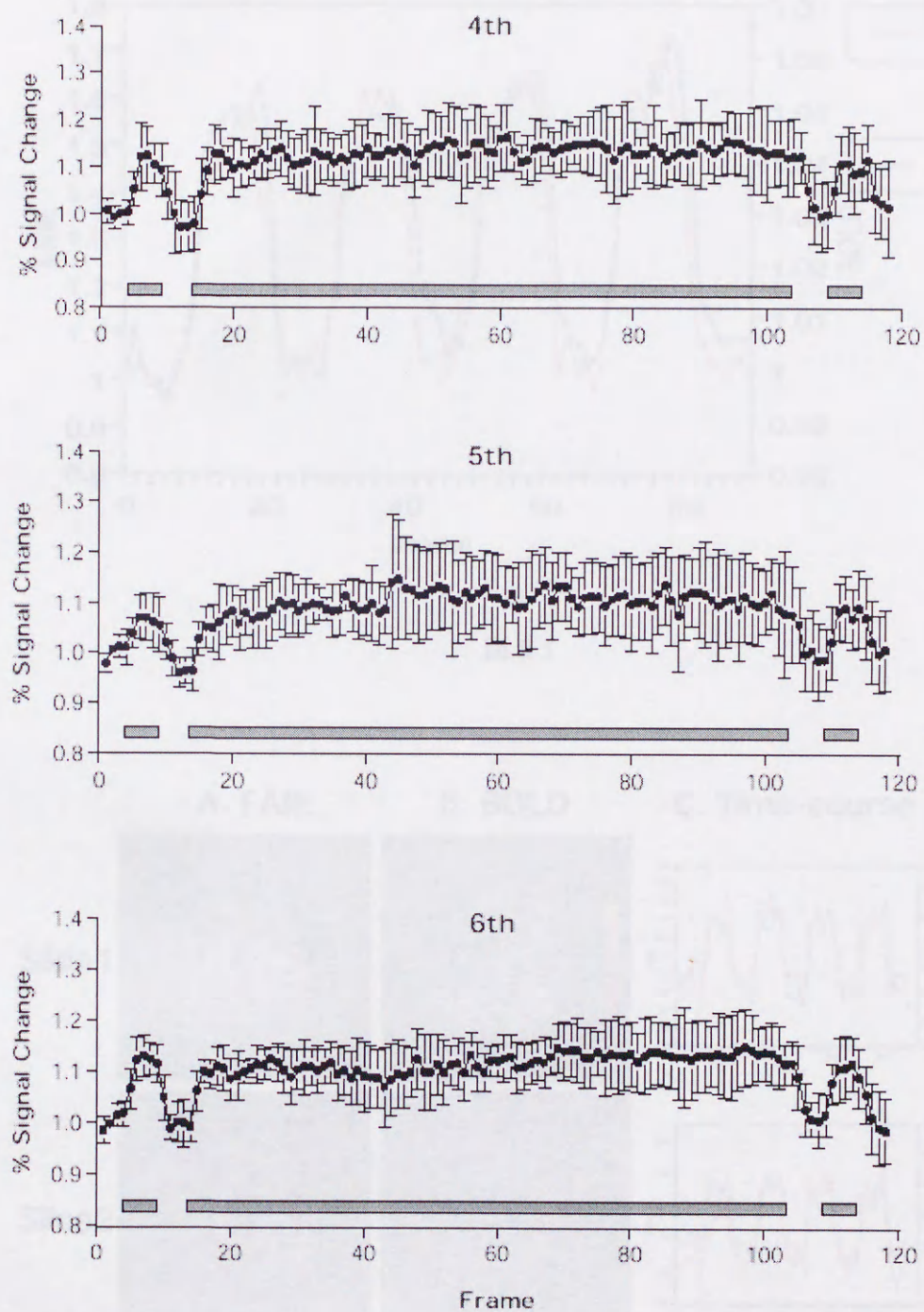


図 2-7

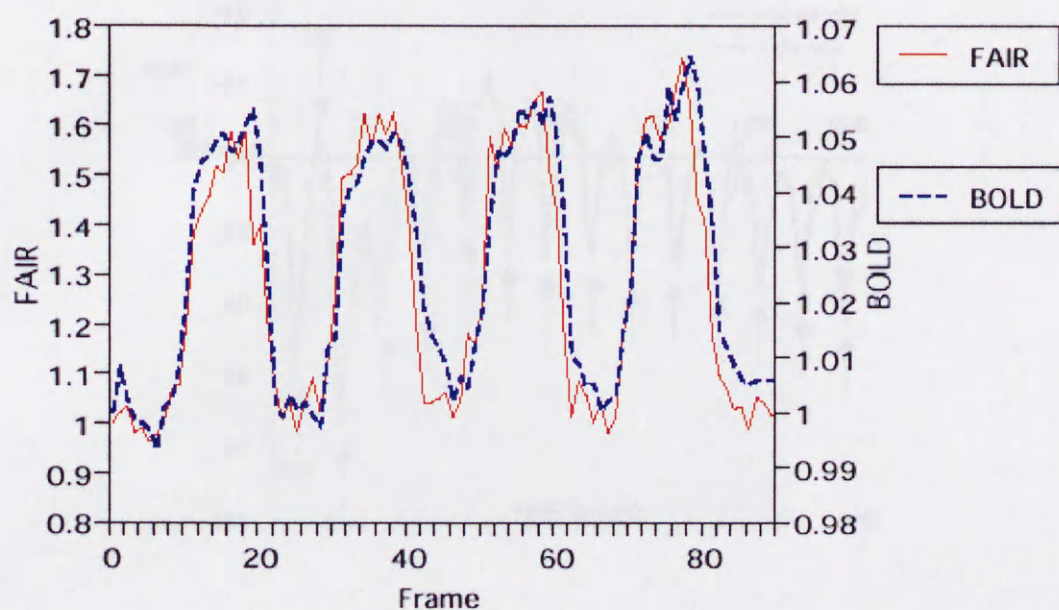


图 3-1

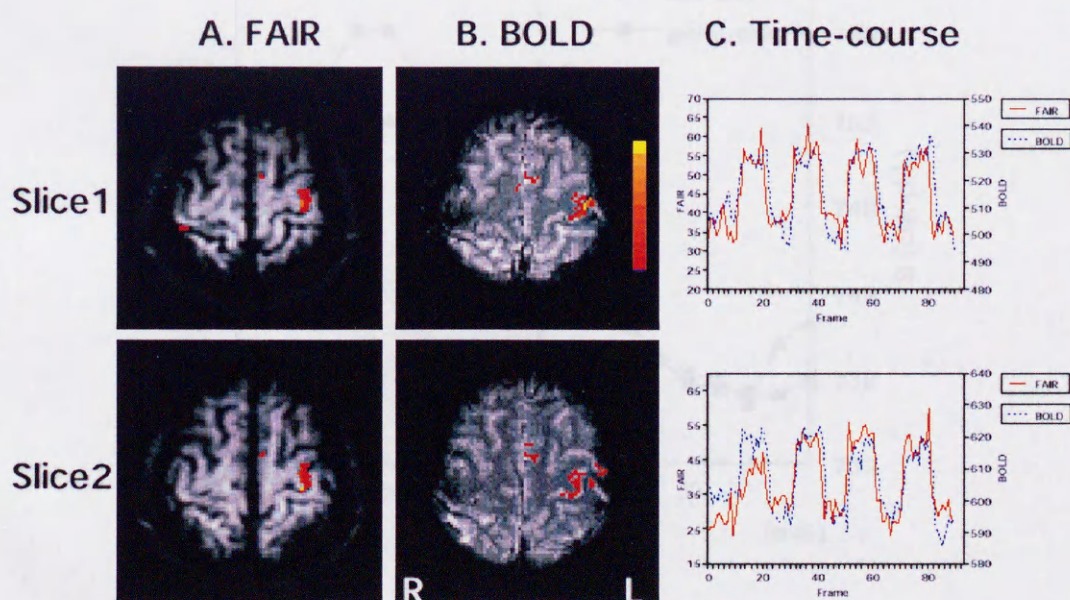


图 3-2

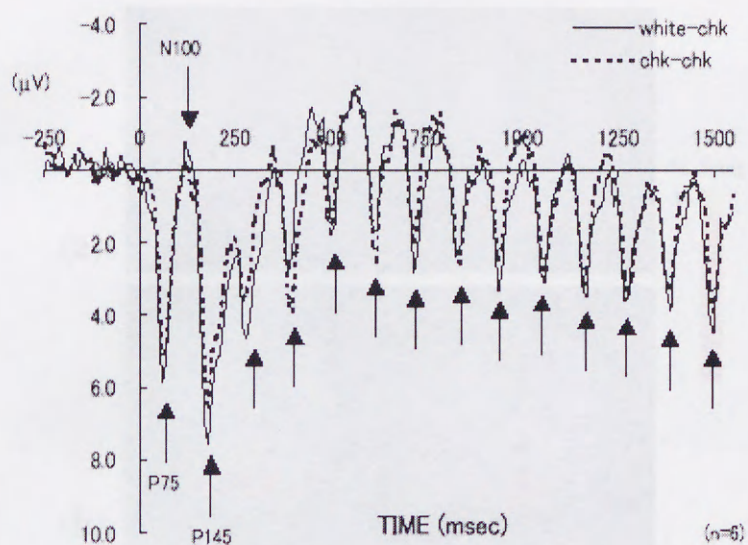


図 4-1

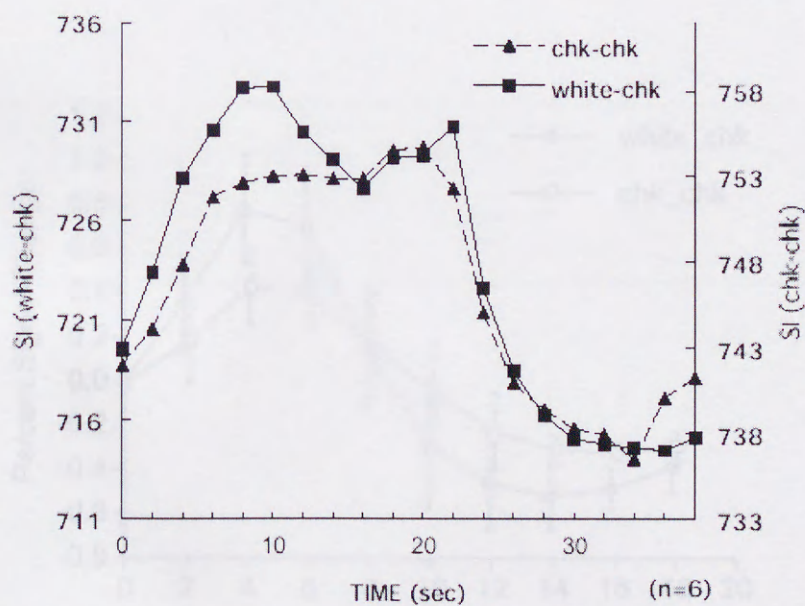


図 4-2

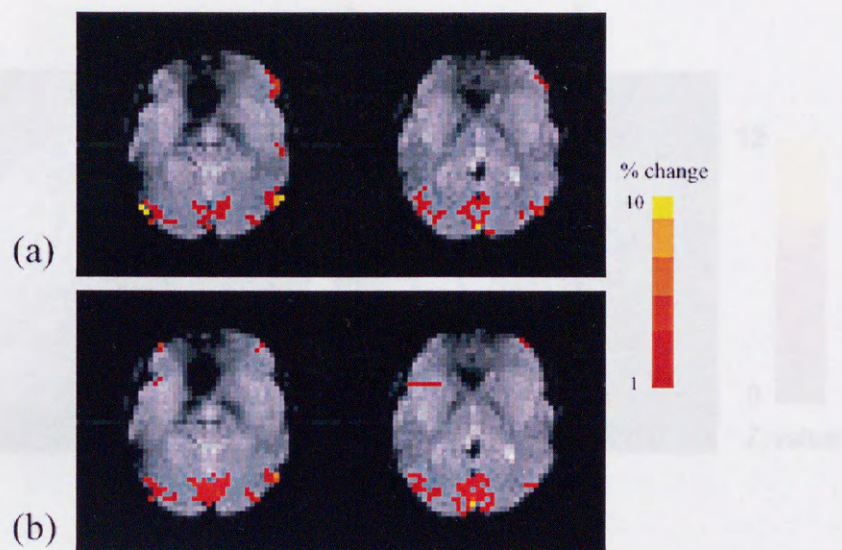


图 4-3

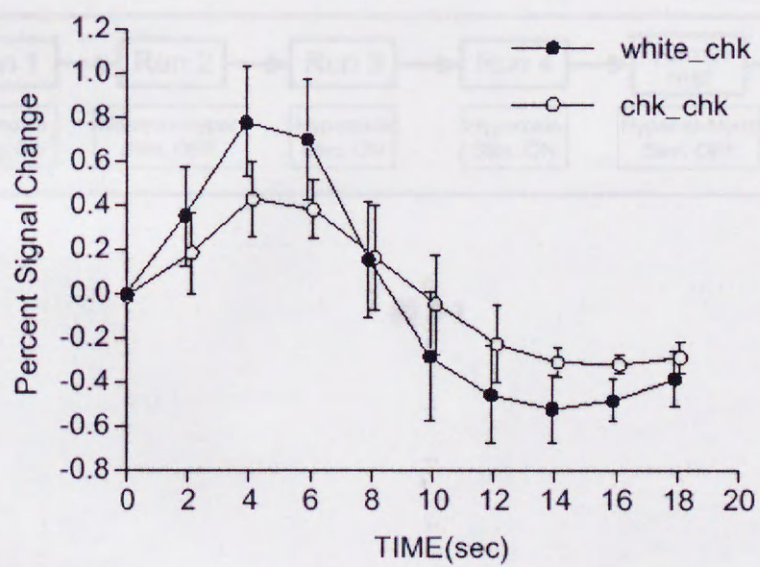


图 4-4

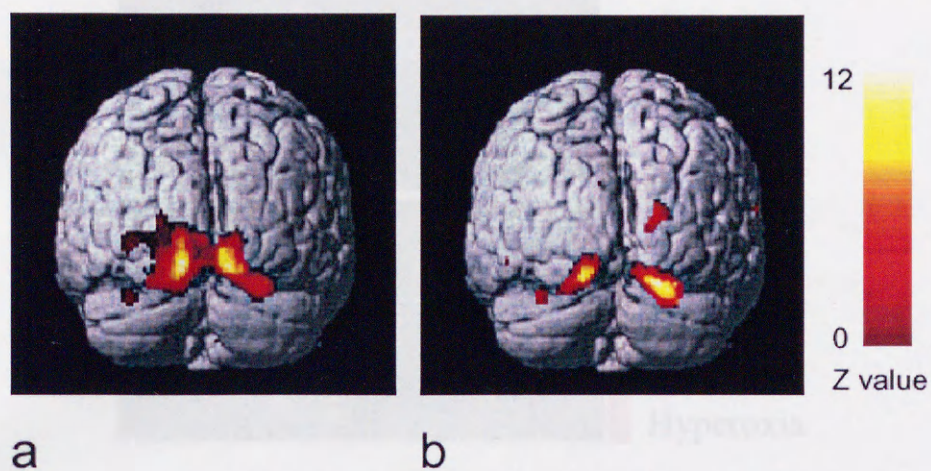


图 4-5

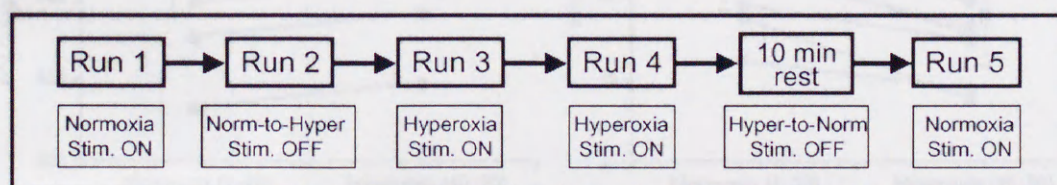


图 5-1

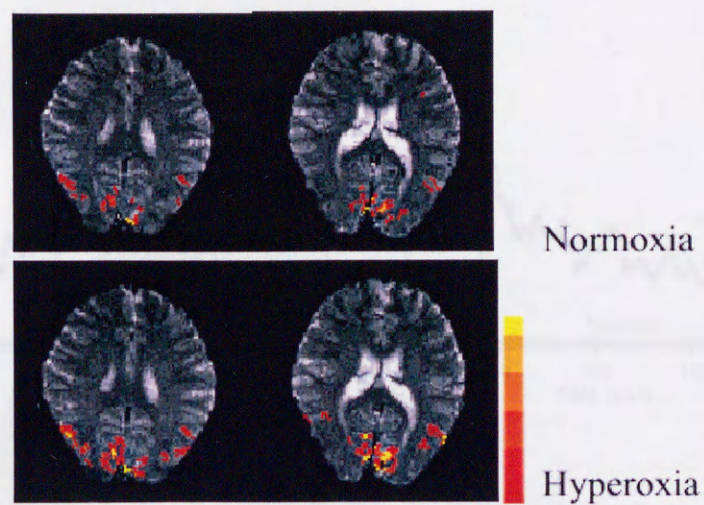


图 5-2

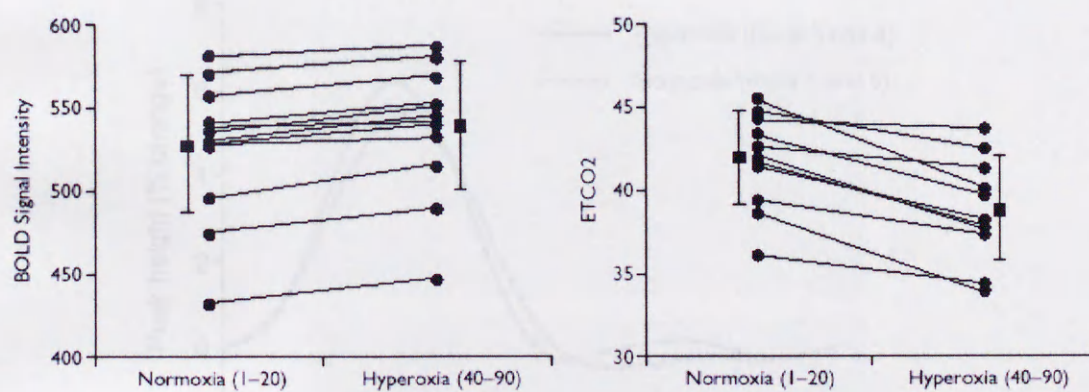


图 5-3

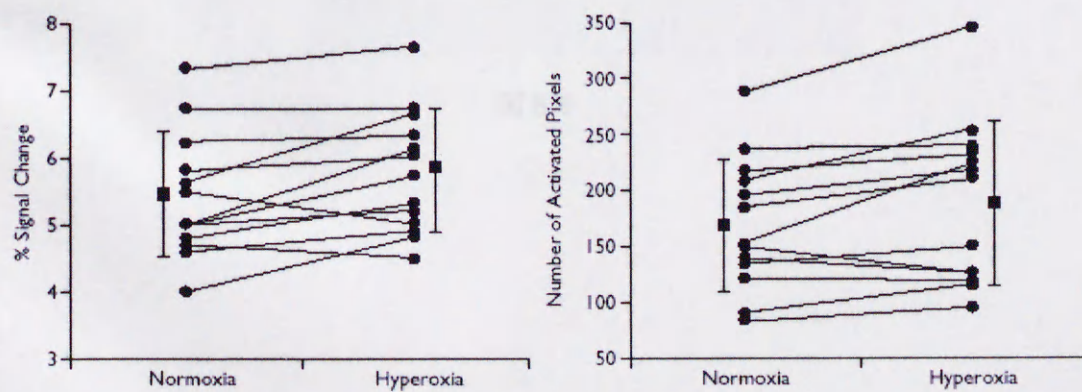


图 5-4

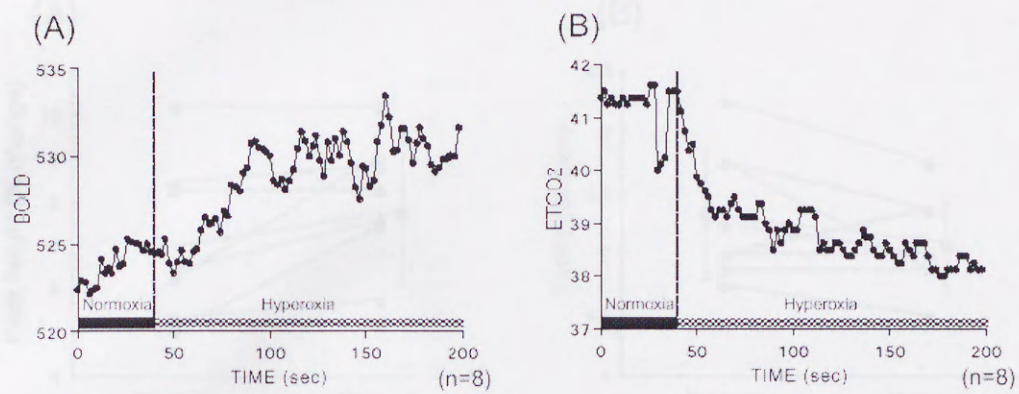


图 5-5

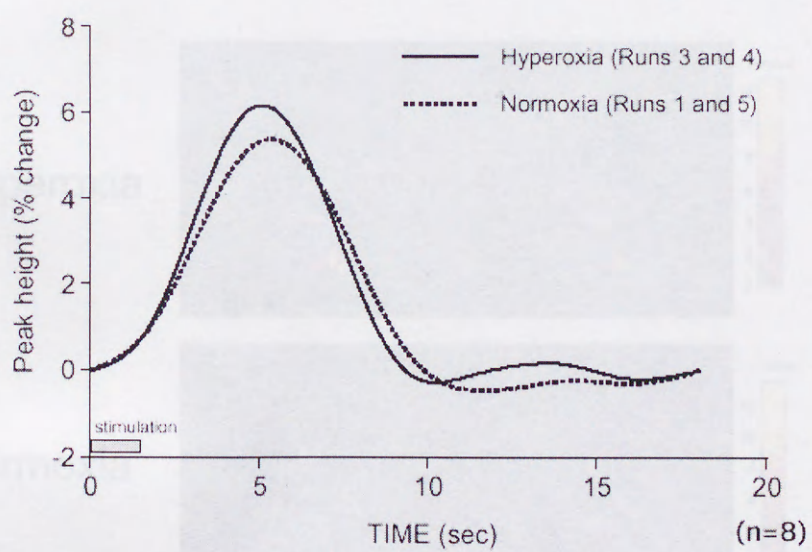


图 5-6

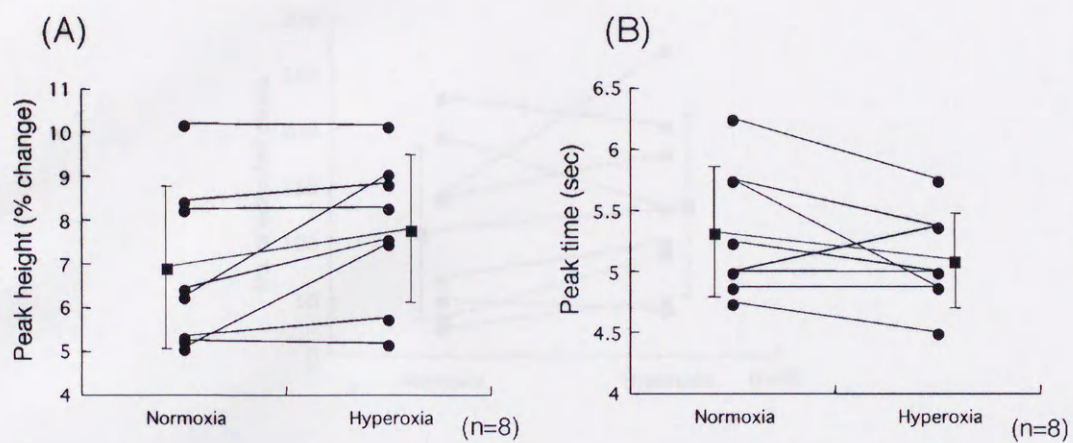


图 5-7

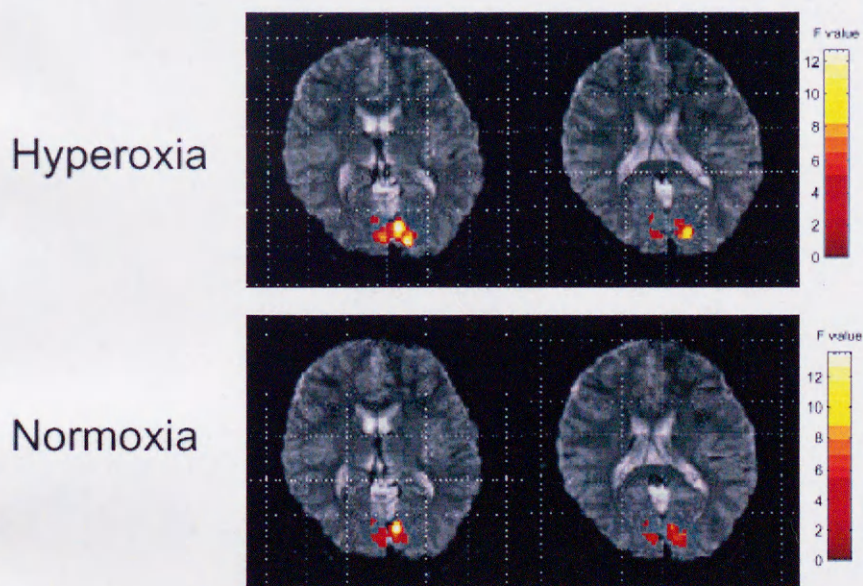


图 5-8

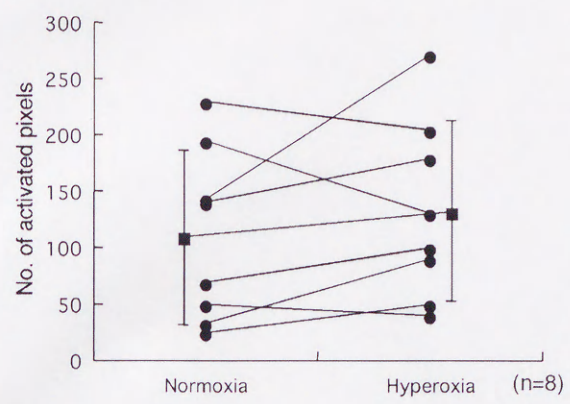


图 5-9

